



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 213/75, A61K 31/44 A61K 31/47, C07D 215/38 C07D 217/22, 241/54, C07C 275/38</p>		A1	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 91/13874 (43) Date de publication internationale: 19 septembre 1991 (19.09.91)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR91/00175 (22) Date de dépôt international: 5 mars 1991 (05.03.91)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 90/02890 7 mars 1990 (07.03.90) FR 90/03838 26 mars 1990 (26.03.90) FR 90/11651 21 septembre 1990 (21.09.90) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): BOURZAT, Jean-Dominique [FR/FR]; 20, avenue de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). CAPET, Marc [FR/FR]; 10, rue de la Galaise, F-94320 Thiais (FR). COTREL, Claude [FR/FR]; 17, avenue du Dr.-Arnold-Netter, F-75012 Paris (FR). GUYON, Claude [FR/FR]; 17 bis, avenue Henri-Martin, F-94100 S.-Maur-des-Fosses (FR). MANFRE, Franco [FR/FR]; 40, rue Clément-Perrot, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). ROUSSEL, Gérard [FR/FR]; 20 ter, rue des Carrières, F-94450 Soisy-sur-Seine (FR).</p>			
<p>(74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhone-Poulenc Rorer S.A., 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), HU, IT (brevet européen), JP, KR, LU (brevet européen), NL (brevet européen), NO, SE (brevet européen), SU, US.</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>			
<p>(54) Titre: DERIVATIVES OF GLYCINAMIDE, THEIR PREPARATION AND MEDICAMENTS CONTAINING THEM (54) Titre: DERIVES DE GLYCINAMIDE, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT</p>			
$ \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ \text{R}_2-\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_3 \end{array} \quad (\text{I}) $			
<p>(57) Abstract</p> <p>Compounds of formula (I) in which R₁ is an optionally substituted phenyl radical or a -CH(R₄)-CO-R₅ chain, R₂ is a pyridyl, isoquinolyl, quinolyl, quinoxalinyl, alkyl, phenylalkyl, naphthyl, tetrahydro-5,6,7,8 naphthyl, tetrahydro-1,2,3,4 naphthyl, alkoxycarbonylalkyl or cycloalkyl radical, R₃ is an optionally substituted phenyl, naphthyl, indolyl, quinolyl or optionally substituted phenylamino radical, processes for their preparation and medicaments containing them.</p>			
<p>(57) Abrégé</p> <p>Composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente un radical phényle éventuellement substitué ou une chaîne -CH(R₄)-CO-R₅, R₂ représente un radical pyridyle, isoquinolyle, quinolyle, quinoxalinyle, alkyle, phénylalkyle, naphthyle, tétrahydro-5,6,7,8 naphtyle, tétrahydro-1,2,3,4 naphtyle, alkoxycarbonylalkyle ou cycloalkyle, R₃ représente un radical phényle éventuellement substitué, naphthyle, indolyle, quinolyle ou phénylamino éventuellement substitué, leurs procédés de préparation et les médicaments les contenant.</p>			

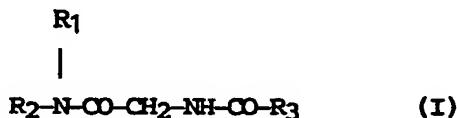
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
AU	Australie	FI	Finlande	ML	Mali
BB	Barbade	FR	France	MN	Mongolie
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BP	Burkina-Faso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	GR	Grèce	NO	Norvège
BR	Brésil	HU	Hongrie	PL	Pologne
CA	Canada	IT	Italie	RO	Roumanie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TC	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark				

DERIVES DE GLYCINAMIDE, LEUR PREPARATION
ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT

La présente invention concerne des dérivés de formule :



5 leurs procédés de préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I),

-R₁ représente :

- . un radical phényle ou phényle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les 10 radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, nitro et cyano,
- . une chaîne -CH(R₄)-CO-R₅ dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcoxycarbonyle ou phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, 15 alkylthio et nitro) et R₅ représente un radical alcoxy, cycloalkyloxy (éventuellement substitué par au moins un radical alkyle), cycloalkyalkyloxy, phénylalkyloxy, polyfluoroalkyloxy, cinnamyloxy, un reste -NR₆R₇ dans lequel R₆ et R₇ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, 20 phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio), cycloalkylalkyle, cycloalkyle, indanyle, phénylalkyle ou bien R₆ et R₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique 25 saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O,N,S) et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyle, dialkylcarbamoyle, phényle ou en combinaison avec un atome de carbone de l'hétérocycle par un cycle spiromonocyclique à 4 ou 5 30 chainons et contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes (O,S,N),

-R₂ représente un radical pyridyle, isoquinolyle, quinolyle, quinoxalinyle (ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, phényle ou les atomes d'halogène), alkyle, phénylalkyle, naphtyle, 5 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyle, tétrahydro-1,2,3,4 naphtyle, alcoxycarbonylalkyle ou cycloalkyle,

-R₃ représente un radical phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio), naphtyle, indolyle, 10 quinolyle ou phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, benzoyle, phénylhydroxyméthyle, pipéridino, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyamino- 15 carbonyle, térazolyl-5, térazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-O-COOX, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H, -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX et 20 -S-alk-COOX

- X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- alk représente un radical alkyle ou alkylène,
- alk' représente un radical hydroxyalkylène ou hydroxyalkyle.

Dans les définitions qui précèdent et celles qui seront 25 citées ci-après, sauf mention contraire, les radicaux alkyle, alkylène et alcoxy et les portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux et portions cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone et les radicaux acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone.

30 Dans la formule (I), les atomes d'halogène sont de préférence des atomes de chlore, de brome ou de fluor.

Lorsque R₆ et R₇ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle pipéridino (éventuellement substitué par au moins un radical 35 alkyle, phényle, alcoxycarbonyle ou dialkylcarbamoyle), un cycle

perhydroazépiny1-1, tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1,
tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1, pyrrolidinyl-1, dihydro-3,4 2H-
benzoxazine-1,4 yl-4, dihydro-3,4 2H-benzothiazine-1,4 yl-4,
N-alkyl tétrahydro-1,2,3,4 quinoxalinyl-1, perhydroquinolyl-1,
5 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2, aza-8 spiro [4,5] décanyl-8,
phényl-2 ou -3 pyrrolidinyl-1, aza-8 dioxa-1,4 spiro [4,5]
décanyl-8, thiomorpholino (éventuellement substitué par au moins un
radical alkyle) ou indolinyl-1.

Les composés de formule (I) comportant un ou plusieurs
10 centres asymétriques présentent des formes isomères. Les racémiques
et les énantiomères de ces composés font également partie de
l'invention.

Les composés de formule (I) pour lesquels R₃ représente un
radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement
15 substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes
d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, nitro, acyle,
cyano, sulfamoyle, benzoyle, alcoxycarbonyle, -alk-O-alk,
tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle et trifluorométhylsulfonamido
peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule :



dans laquelle R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans la
formule (I), sur un isocyanate de formule :



dans laquelle R₈ représente un radical phényle éventuellement
25 substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes
d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, nitro, acyle,
cyano, sulfamoyle, benzoyle, alcoxycarbonyle, -alk-O-alk,
tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle et trifluorométhylsulfonamido.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant

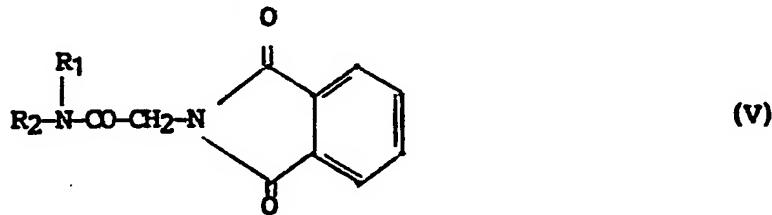
5 inerte tel que le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane par exemple), un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple), à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du solvant.

10 Les isocyanates de formule (III) peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par R. RICHTER et coll., *The Chemistry of Cyanate and their thio derivatives*, S. PATAI, part 2, Wiley New-York (1977).

15 Les dérivés de formule (II) peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par T. WIELAND et coll., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 613,84 (1958) ou par adaptation de la méthode de GABRIEL (M.S. GIBSON et coll., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 7,919 (1968)) qui consiste à faire réagir une hydrazine de formule :



dans laquelle R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, sur un dérivé de formule :



20 dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

25 Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol, éthanol par exemple) ou un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant.

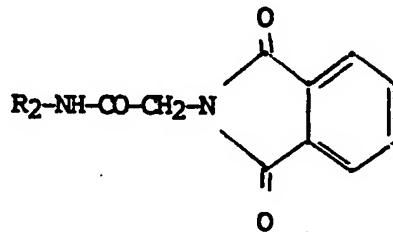
Les dérivés de formule (V) peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule :

Hal-R₁

(VI)

dans laquelle R₁ a les mêmes significations que dans la formule (I), et Hal représente un atome d'halogène (de préférence chlore ou bromé) sur un dérivé de formule :

5



(VII)

dans laquelle R₂ a les mêmes significations que dans la formule (I).

10

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que l'acetonitrile, le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle qu'un hydrure de métal alcalin, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du milieu réactionnel.

15

Les dérivés de formule (VII) peuvent être obtenus par action d'une amine de formule :

 $\text{R}_2\text{-NH}_2$

(VIII)

dans laquelle R₂ a les mêmes significations que dans la formule (I), sur le chlorure de phtalimido-2 acétyle.

20

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane par exemple), en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire comme une trialkylamine, un carbonate ou un bicarbonate de métal alcalin, à une température voisine de 20°C.

25

Le chlorure de phtalimido-2 acétyle peut être préparé par application de la méthode décrite par W. GRASSMANN et coll., *Chem. Ber.*, 83, 244 (1950).

Les dérivés de formule (V) peuvent également être obtenus par action d'une amine de formule :



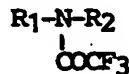
(IX)

dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I) sur le chlorure de phtalimido-2 acétyle.

Cette réaction s'effectue dans les conditions décrites 5 précédemment pour la préparation des composés de formule (VII).

Les amines de formule (IX) sont commercialisées ou peuvent être obtenues par application ou adaptation des méthodes décrites dans les exemples.

En particulier, ces composés peuvent être obtenus par 10 hydrolyse d'un dérivé de formule :



(X)

dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette hydrolyse s'effectue généralement au moyen d'une base 15 telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse) ou l'hydroxyde d'ammonium au sein d'un solvant inerte tel que l'eau, un alcool ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du milieu réactionnel.

Les dérivés de formule (X) peuvent être obtenus par action 20 d'un dérivé de formule :



(XI)

dans laquelle R_2 a les mêmes significations que dans la formule (I) sur un dérivé de formule (VI).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant 25 inerte tel que le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, l'acetonitrile, en présence d'une base telle qu'un hydrure de métal alcalin ou un carbonate de métal alcalin, à une température comprise entre 10°C et la température de reflux du milieu réactionnel.

30 Les dérivés de formule (XI) peuvent être obtenus par action d'anhydride trifluoroacétique sur une amine de formule (VIII).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que la pyridine, à une température comprise entre -25°C et 10°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R₃ 5 représente un radical phénylamoно dont le noyau phényle est éventuellement substitué peuvent également être préparés par action d'un dérivé de formule :



10 dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur un dérivé de formule :



15 dans laquelle R₁₀ représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, benzoyle, phénylhydroxyméthyle, pipéridino, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-0-00-alk, alk-COOX, -alk-0-alk, -alk'-COOX, -0-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -alk-SO₃H, -CO-COOX, -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX et -S-alk-COOX.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inert tel que le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, un solvant chloré ou un solvant aromatique, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

Les anilines substituées de formule (XIII) sont commercialisées ou peuvent être obtenues par application ou adaptation de la méthode décrite par R. SCHRÖTER, Methoden der Organischen Chemie, Houben Weil, Band X/1, p 360.

Les dérivés de formule (XII) peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule (II) sur le N,N'-diimidazole carbonyle.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, un solvant chloré ou un solvant aromatique, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

Les composés de formule (I) pour lesquels R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué peuvent également être préparés par action d'un dérivé de formule :



dans laquelle R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur un dérivé de formule (XIII).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane par exemple), un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple), à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du solvant.

Les isocyanates de formule (XIV) peuvent être obtenus par action d'une amine de formule (IX) sur le chlorure d'isocyanatoacétyle.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (éther diéthylique par exemple), un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple), en présence d'un accepteur d'acide telle qu'une amine comme la triéthylamine, la pyridine, à une température comprise entre environ 5°C et 30°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R₃ représente un radical phénylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, benzoyle, alcoxycarbonyle, -alk-O-alk, tétrazolyl-5 alkyle,

tétrazolyl-5 et trifluorométhylsulfonamido peuvent également être préparés par action d'une amine de formule (IX) sur un acide de formule:



5 dans laquelle R_3 a les mêmes significations que précédemment ou un dérivé réactif de cet acide.

Lorsque l'on met en œuvre l'acide, on opère en présence d'un agent de condensation peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole 10 carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

15 Lorsque l'on met en œuvre un dérivé réactif de l'acide, il est possible de faire réagir l'anhydride, un anhydride mixte, un halogénure d'acide ou un ester (qui peut être choisi parmi les esters activés ou non de l'acide).

20 On opère alors soit en milieu organique, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo [5.4.0] undécène-7 ou diaza-1,5 bicyclo [4.3.0] nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du 25 mélange réactionnel, soit en milieu hydroorganique biphasique en présence d'une base alcaline ou alcalino-terreuse (soude, potasse) ou d'un carbonate ou bicarbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux à une température comprise entre 0 et 40°C.

30 Les acides de formule (XV) peuvent être obtenus par action d'un isocyanate de formule (III) sur la glycine.

Cette réaction s'effectue généralement en solution aqueuse en présence d'une base telle qu'un bicarbonate de métal alcalin, à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_3 représente un

radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par au moins un radical carboxy, -alk-COOH, -O-alk-COOH, -alk'-COOH, -CH=CH-COOH, -CO-COOH, -S-alk-COOX ou -C(=NOH)-OOH peuvent également être préparés par hydrolyse des esters correspondants.

5 Cette hydrolyse s'effectue généralement au moyen d'une base telle que la soude ou la potasse, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le dioxane, l'eau ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 20°C et 40°C, ou au moyen d'acide trifluoroacétique, au sein d'un solvant inerte tel 10 qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme, dichloro-1,2 éthane par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

15 Les composés de formule (I) pour lesquels R₃ représente un radical phényle éventuellement substitué, naphtyle, indolyle ou quinolyle peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule (II) sur un acide de formule :



(XVI)

dans laquelle R₃ a les mêmes significations que précédemment ou un dérivé réactif de cet acide.

20 Cette réaction s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour la réaction entre les amines de formule (IX) et les acides de formule (XV).

25 Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en œuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amino afin d'éviter des réactions secondaires. Ces fonctions peuvent par exemple être bloquées sous forme de trifluorométhylacétamide puis régénérées par action de méthanol ammoniacal après avoir mis en œuvre le procédé selon l'invention.

30 Les énantiomères des composés de formule (I) contenant au moins un centre asymétrique peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale selon W.H. PIRKLE et coll., *asymmetric synthesis*, vol.1, Academic

Press (1983) ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux.

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie, extraction ...

5 Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs de la cholécystokinine (CCK) et de la gastrine et sont donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau du système 10 nerveux et de l'appareil gastrointestinal.

C'est ainsi que ces composés peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des psychoses, des troubles anxieux, de la maladie de Parkinson, de la dyskinésie tardive, du syndrome du colon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères et des 15 désordres de la motilité intestinale, de certaines tumeurs de l'œsophage inférieur, du colon et de l'intestin et comme régulateur de l'appétit.

20 Ces composés ont également un effet de potentialisation sur l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques.

L'affinité des composés de formule (I) pour les récepteurs CCK a été déterminée selon une technique inspirée de celle de A. SAITO et coll. (J. Neuro. Chem., 37, 483-490 (1981)) au niveau du cortex cérébral et au niveau du pancréas.

25 Dans ces tests, la IC_{50} des composés de formule (I) est généralement égale ou inférieure à 1 000 nM.

Par ailleurs, il est connu que les produits qui reconnaissent les récepteurs centraux de la CCK ont une spécificité similaire pour les récepteurs de la gastrine dans le tractus gastrointestinal (BOCK et coll., J. Med. Chem., 32, 16-23 (1989) ; REYFELD et coll., Am. J. Physiol., 240, G255-266 (1981) ; BEINFELD et coll., Neuropeptides, 3, 411-427 (1983)).

30 Les composés de formule (I) présentent un toxicité faible. Leur DL_{50} est généralement supérieure à 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

D'un intérêt particulier sont les composés de formule (I) pour lesquels R₁ représente une chaîne -CH(R₄)-COR₅ dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène et R₅ représente un radical alcoxy et de préférence tert-butoxy, ou un reste -NR₆R₇ dans lequel 5 R₆ représente un radical alkyle et R₇ représente un radical phényle ou bien R₆ et R₇ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1, R₂ représente 10 un radical quinolyle ou isoquinolyle et R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, carboxy, hydroxyiminoalkyle ou hydroxyalkyle.

Sont particulièrement intéressants les composés suivants :

- [(hydroxyiminométhyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1) carbonylméthyl] acétamide-(E)
- 15 - [[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] N-(quinolyl-8) acétamide
- acide {{N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] carbonylméthyl}-3 uréido}-3 benzoïque
- {{(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(isoquinolyl-4) acétamido}-2 20 acétate de tert-butyle
- [(hydroxyméthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] acétamide
- [[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(quinolyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle
- 25 - [[[méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle
- {{{(hydroxy-1 éthyl)-3 phényl)-3 uréido}-2 N-(quinolyl-8) acétamido}-2 acétate de tert-butyle
- {{(hydroxyméthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(isoquinolyl-4) 30 acétamido}-2 acétate de tert-butyle
- acide {[N-(N-méthyl N-phényl-carbamoylméthyl) N-(quinolyl-8) carbonylméthyl]-3 uréido}-3 benzoïque
- acide {[N-tert-butoxycarbonylméthyl N-(quinolyl-8) carbonylméthyl]-3 uréido}-3 benzoïque

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

EXEMPLE 1

A une solution de 6,1 g de [phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamido]-2 acétate de tert-butyle dans 90 cm³ de dichlorométhane on ajoute, à une température voisine de 0°C, 2,13 g de méthylhydrazine. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 heures à une température voisine de 20°C puis pendant 1 heure au reflux. Après refroidissement on ajoute 100 cm³ d'eau, agite et sépare par décantation la phase aqueuse qui est réextraites par 2 fois 60 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 2 fois 15 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 3,75 g d'[amino-2 N-(pyridyl-3) acétamido]-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune qui est dissoute dans 40 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute à cette solution, 1,9 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle puis agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à une température voisine de 20°C, et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient après recristallisation du résidu dans l'acétate d'éthyle, 2,25 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(pyridyl-3) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 173°C.

Le [phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 11,4 g de phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamide dans 100 cm³ de tétrahydrofurane anhydre maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute à une température voisine de 10°C, 2,13 g d'une suspension huileuse (50 % en poids) d'hydrure de sodium et agite la suspension obtenue pendant 1 heure à une température voisine de 20°C. On ajoute alors une solution de 9,5 g de bromoacétate de tert-butyle dans 20 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et l'on poursuit l'agitation pendant 3 heures à une température voisine de

20°C puis pendant 45 minutes à une température voisine de 40°C. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à une température voisine de 0°C puis versé dans un mélange de 0°C de 150 cm³ d'eau et de 200 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est séparée par 5 décantation et réextrait par 2 fois 40 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 50 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 7,8 g de [phtalimido-2 10 N-(pyridyl-3) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 154°C.

Le phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 4,7 g d'amino-3 pyridine dans 80 cm³ de dichlorométhane maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 5,6 g de triéthylamine puis, en maintenant la température 15 au voisinage de 20°C, une solution de 11,2 g de chlorure de phtalimido-2 acétyle dans 70 cm³ de dichlorométhane. La solution obtenue est agitée pendant 3 heures à une température voisine de 20°C puis additionnée de 300 cm³ d'eau. Le solide formé est séparé par filtration, lavé par 3 fois 10 cm³ d'oxyde de diisopropyle puis 20 par 3 fois 20 cm³ d'eau et séché à l'air. La phase organique du filtrat est séparée par décantation, lavée par 2 fois 20 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le solide obtenu est réuni au précédent et l'ensemble est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. 25 On obtient ainsi 11,4 g de phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamide fondant à 229°C.

Le chlorure de phtalimido-2 acétyle peut être préparé selon la méthode décrite par W. GRASSMANN et coll., Ber., 83,244 (1950).

EXEMPLE 2

30 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 9,3 g de [phtalimido-2 N-(quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, de 2,9 g de méthylhydrazine et

de 2,8 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle, on obtient après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 5,6 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 131°C.

5 Le [phtalimido-2 N-(quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation du [phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamido]-2 acétamide, mais à partir de 12,3 g de phtalimido-2 N-(quinolyl-8) acétamide, de 2 g d'une suspension huileuse (50
10 % en poids) d'hydrure de sodium et de 8,8 g de bromoacétate de tert-butyle. On obtient ainsi, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 12,3 g de [phtalimido-2 N -(quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 196°C.

15 Le phtalimido-2 N-(quinolyl-8) acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation du phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamide, mais à partir de 5,8 g d'amino-8 quinoléine, de 4,4 g de triéthylamine et de 8,9 g de chlorure de phtalimido-2 acétyle. On obtient ainsi 4,3 g de phtalimido-2 N-(quinolyl-8) acétamide fondant à 224°C.

20 EXEMPLE 3

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 3,45 g de [phtalimido-2 N-(pyridyl-2) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, de 1,2 g de méthylhydrazine et de 1,16 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle, on obtient après recristallisation dans un mélange d'oxyde de diisopropyle et d'acétate d'éthyle (95-5 en volumes), 0,45 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(pyridyl-2) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 112°C.

30 Le [phtalimido-2 N-(pyridyl-2) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation du [phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamido]-2 acétamide, mais à partir de 4,3 g de phtalimido-2 N-(pyridyl-2) acétamide, de 0,8 g d'une suspension

huileuse (50 % en poids) d'hydrure de sodium et de 3,5 g de bromoacétate de tert-butyle. On obtient ainsi, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 3,5 g de [phtalimido-2 N-(pyridyl-2) acétamido]-2-acétate de tert-butyle fondant à 120°C.

5 Le phtalimido-2 N-(pyridyl-2) acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation du phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamide, mais à partir de 2,4 g d'amino-2 pyridine, de 2,8 g de triéthylamine et de 5,6 g de chlorure de phtalimido-2 acétyle. On obtient ainsi 4,3 g de
10 phtalimido-2 N-(pyridyl-2)-acétamide fondant à 193°C.

EXEMPLE 4

A une solution de 1,6 g d'[amino-2 N-(isoquinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 0,72 g d'isocyanate de 15 méthyl-3 phényle. La solution obtenue est agitée pendant 4 heures à une température voisine de 20°C puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur 150 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre [éluant : cyclohexane-acétate 20 d'éthyle (75-25 en volumes)] en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 0,85 g de 25 [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(isoquinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 170°C.

L'[amino-2 N-(isoquinolyl-8 acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation de l'[amino-2 N-(pyridyl-3) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, mais à partir de 30 2,6 g de [phtalimido-2 N-(isoquinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle et de 0,93 g d'hydrate d'hydrazine. On obtient ainsi 1,7 g d'[amino-2 N-(isoquinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les

synthèses ultérieures.

Le [phtalimido-2 N-(isoquinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation du [phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, mais à partir de 4,3 g de phtalimido-2 N-(isoquinolyl-8) acétamide, de 0,76 g d'une suspension huileuse (50 % en poids) d'hydrure de sodium et de 2,65 g de bromacétate de tert-butyle. On obtient ainsi 2,6 g de [phtalimido-2 N-(isoquinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le phtalimido-2 N-(isoquinolyl-8) acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation du phtalimido-2 N-(pyridyl-3)-acétamide, mais à partir de 3,4 g d'amino-8 isoquinoléine, de 2,63 g de triéthylamine, et de 5,75 g de chlorure de phtalimido-2 acétyle. On obtient ainsi 4,3 g de phtalimido-2 N-(isoquinolyl-8) acétamide.

EXEMPLE 5

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 4, mais à partir de 3,3 g d'[amino-2 N-(quinolyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle et de 1,37 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle, on obtient après recristallisation dans l'oxyde de diisopropyle, 3,9 g de [[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(quinolyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 121°C.

L'[amino-2 N-(quinolyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation de l'[amino-2 N-(pyridyl-3) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, mais à partir de 5,5 g de [phtalimido-2 N-(quinolyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle et de 1,85 g d'hydrate d'hydrazine. On obtient ainsi 3,3 g d'[amino-2 N-(quinolyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le [phtalimido-2 N-(quinolyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation du [phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, mais à partir de

5 8 g de phtalimido-2 N-(quinolyl-5) acétamide, de 1,16 g d'une suspension huileuse (50 % en poids) d'hydrure de sodium et de 4,7 g de bromoacétate de tert-butyle. On obtient ainsi, après recristallisation dans l'oxyde de diisopropyle, 5,5 g de [phtalimido-2 N-(quinolyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 168°C.

10 Le phtalimido-2 N-(quinolyl-5) acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation du phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamide, mais à partir de 3,6 g d'amino-5 quinoléine, de 2,8 g de triéthylamine et de 5,6 g de chlorure de phtalimido-2 acétyle. On obtient ainsi 8 g de

15 phtalimido-2 N-(quinolyl-5) acétamide.

EXEMPLE 6

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 4, mais à partir de 1,95 g d'[amino-2 N-(isoquinolyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle et de 0,82 g d'isocyanate de

20 méthyl-3 phényle, on obtient après recristallisation dans l'oxyde de diisopropyle, 1,3 g de [[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(isoquinolyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 188°C.

25 L'[amino-2 N-(isoquinolyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation de l'[amino-2 N-(pyridyl-3) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, mais à partir de 3,65 g de [phtalimido-2 N-(isoquinolyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle et de 1,23 g d'hydrate d'hydrazine. On obtient ainsi

30 1,95 g d'[amino-2 N-(isoquinolyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le [phtalimido-2 N-(isoquinolyl-5) acétamido]-2 acétate de

tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation du [phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, mais à partir de 6,15 g de phtalimido-2 N-(isoquinolyl-5) acétamide, de 1,07 g d'une suspension huileuse (50 % en poids) d'hydrure de sodium et de 3,6 g de bromoacétate de tert-butyle. On obtient ainsi, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 3,65 g de [phtalimido-2 N-(isoquinolyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 176°C.

Le phtalimido-2 N-(isoquinolyl-5) acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation du phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamide, mais à partir de 3,6 g d'amino-5 isoquinoléine, de 2,8 g de triéthylamine et de 5,6 g de chlorure de phtalimido-2 acétyle. On obtient ainsi 6,2 g de phtalimido-2 N-(isoquinolyl-5) acétamide.

15 EXEMPLE 7

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 4, mais à partir de 1,8 g d'[amino-2 N-(phényl-4 quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, et de 0,67 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle, on obtient après recristallisation dans l'acetonitrile, 0,95 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(phényl-4 quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 228°C.

L'[amino-2 N-(phényl-4 quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation de l'[amino-2 N-(pyridyl-3) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, mais à partir de 2,5 g de [phtalimido-2 N-(phényl-4 quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, et de 0,77 g d'hydrate d'hydrazine. On obtient ainsi 2 g d'[amino-2 N-(phényl-4 quinolyl-8 acétamido)-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le [phtalimido-2 N-(phényl-4 quinolyl-8) acétamido]-2

acétate de tert-butyle peut être préparé d'un manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation du [phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, mais à partir de 4,9 g de phtalimido-2 N-(phényl-4 quinolyl-8) acétamide, de 0,7 g 5 d'une suspension huileuse (50 % en poids) d'hydure de sodium et de 2,45 g de bromoacétate de tert-butyle. On obtient ainsi 2,6 g de [phtalimido-2 N-(phényl-4 quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

10 Le phtalimido-2 N-(phényl-4 quinolyl-8) acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation du phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamide, mais à partir de 5 g d'amino-8 phényl-4 quinoléine, de 3,05 g de triéthylamine et de 5,4 g de chlorure de phtalimido-2 acétyle. On 15 obtient ainsi 5 g de phtalimido-2 N-(phényl-4 quinolyl-8) acétamide fondant à 200°C.

EXEMPLE 8

A une solution de 2,7 g de N,N'-carbonyldiimidazole dans 40 cm³ de dichloro-1,2 éthane, on ajoute à une température voisine de 20 20°C, une solution de 4,8 g d'[amino-2 N-(quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle dans 50 cm³ de dichloro-1,2 éthane et agite le mélange pendant 2 heures à une température voisine de 20°C. On ajoute alors une solution de 2,1 g d'(hydroxy-1 éthyl)-3 aniline dans 50 cm³ de dichloro-1,2 éthane et l'on chauffe au reflux du 25 solvant pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à une température voisine de 10°C puis additionné de 100 cm³ d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation puis réextrait par 2 fois 80 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 50 cm³ d'eau, puis par 100 cm³ 30 d'une solution aqueuse 0,5N d'acide chlorhydrique et par 2 fois 80 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur 150 g de silice

(0,063-0,2mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes)] en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient après recristallisation dans l'acétonitrile, 0,4 g d'[(hydroxy-1 éthyl)-3 phényl]-3 uréido]-2 N-(quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 200°C.

L'[amino-2 N-(quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 15 g de [phtalimido-2 N-(quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle dans 300 cm³ de méthanol, on ajoute 4,8 g d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à une température voisine de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est dissoute dans 400 cm³ d'acétate d'éthyle et la solution obtenue est additionnée de 100 cm³ d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation puis réextrait par 2 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 2 fois 60 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 10,2 g d'[amino-2 N-(quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 9

A une solution de 2,9 g d'[amino-2 N-(chloro-5 isoquinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle dans 30 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 1,2 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle. La solution obtenue est agitée pendant 4 heures à une température voisine de 20°C puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur 75 g de silice (0,063-0,2mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes)] en

recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 2,1 g de {N-(chloro-5 isoquinolyl-8)[(mé-
5 thyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétamido}-2 acétate de tert-butyle fondant à 160°C.

L'[amino-2 N-(chloro-5 isoquinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 4,0 g de [N-(chloro-5 isoquinolyl-8) phtalimido-2
10 acétamido]-2 acétate de tert-butyle dans 80 cm³ de méthanol, on ajoute 0,54 g d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est dissoute dans 150 cm³ d'acétate d'éthyle et la solution obtenue est
15 additionnée de 50 cm³ d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation puis réextrait par 2 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 15 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 3,0 g
20 d'[amino-2 N-(chloro-5 isoquinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le [N-(chloro-5 isoquinolyl-8) phtalimido-2 acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à
25 une solution de 7,8 g de N-(chloro-5 isoquinolyl-8) phtalimido-2 acétamide dans 150 cm³ de tétrahydrofurane anhydre maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute, à une température voisine de 10°C, 1,3 g d'une suspension huileuse (50% en poids) d'hydure de sodium et agite la suspension obtenue pendant 2 heures à une température
30 voisine de 20°C. On ajoute alors une solution de 5,5 g de bromoacétate de tert-butyle dans 10 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et l'on poursuit l'agitation pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans 50 cm³ d'eau, le solvant est éliminé par évaporation
35 sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C, et l'on ajoute un mélange

de 500 cm³ d'acétate d'éthyle et de 100 cm³ d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation puis réextrait par 2 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 80 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées 5 puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur 200 g de silice (0,063-0,2mm) contenues dans une colonne de 2,5 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes)] en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions ne contenant que 10 le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 4,7 g de [N-(chloro-5 isoquinolyl-8) phtalimido-2 acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 200°C.

Le N-(chloro-5 isoquinolyl-8) phtalimido-2 acétamide peut 15 être préparé de la manière suivante : à une solution de 5,4 g d'amino-8 chloro-5 isoquinoléine et de 3 g de triéthylamine dans 150 cm³ de dichlorométhane maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute en maintenant la température au voisinage de 20°C, une solution de 7,4 g de chlorure de phtalimido-2 acétyle dans 50 cm³ 20 de dichlorométhane. La solution obtenue est agitée pendant 4 heures à une température voisine de 20°C, puis additionnée de 50 cm³ d'eau. Le produit insoluble est séparé par filtration, lavé par 2 fois 25 cm³ d'oxyde de diisopropyle puis par 5 fois 50 cm³ d'eau et séché à l'air. On obtient ainsi 7,9 g de N-(chloro-5 25 isoquinolyl-8) phtalimido-2 acétamide.

L'amino-8 chloro-5 isoquinoléine peut être préparé selon la méthode décrite par J.H.H. FRAENKEL, E. SCHROEDER, Liebigs. Ann. Chem., 396, 53-75 (1913).

EXEMPLE 10

30 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 9, mais à partir de 2,6 g d'[amino-2 N-(quinoxaliny-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle et de 1,2 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle, on obtient après recristallisation dans l'acétate d'éthy-

le, 1,1 g de [(méthyl-3 phényl-3) uréido]-2 N-(quinoxaliny1-5) acétamido)-2 acétate de tert-butyle fondant à 132°C.

L'[amino-2 N-(quinoxaliny1-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 9, pour la préparation de l'[amino-2 N-(chloro-5 isoquinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, mais à partir de 7,4 g de [phtalimido-2 N-(quinoxaliny1-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle et de 1,7 g d'hydrate d'hydrazine. On obtient ainsi 2,6 g d'[amino-2 N-(quinoxaliny1-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le [phtalimido-2 N-(quinoxaliny1-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 9, pour la préparation du [phtalimido-2 N-(chloro-5 isoquinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, mais à partir de 8,7 g de phtalimido-2 N-(quinoxaliny1-5) acétamide, de 1,3 g d'une suspension huileuse (50% en poids) d'hydrure de sodium et de 5,1 g de bromoacétate de tert-butyle. On obtient ainsi 7,4 g de [phtalimido-2 N-(quinoxaliny1-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 195°C.

Le phtalimido-2 N-(quinoxaliny1-5) acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 9 pour la préparation du phtalimido-2 N-(chloro-5 isoquinolyl-8) acétamide, mais à partir de 5,6 g d'amino-5 quinoxaline, de 3,9 g de triéthylamine et de 8,6 g de chlorure de phtalimido-2 acétyle. On obtient ainsi 10,8 g de phtalimido-2 N-(quinoxaliny1-5) acétamide fondant à 261°C.

L'amino-5 quinoxaline peut être préparé selon la méthode décrite par PLATT B. C., SHARP T.M., J. Chem. Soc., 2129-2134 (1948).

EXEMPLE 11

A une solution de 0,41 g d'(hydroxy-1 éthyl)-3 aniline dans 30 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, maintenue sous atmosphère

d'argon, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 3 g de N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-8) isocyanatoacétamido]-2 acétamide. La solution obtenue est agitée pendant 16 heures à une température voisine de 20°C puis concentrée à sec sous pression réduite 5 (2,7kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur 75 g de silice (0,063-0,2mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes)] en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et 10 concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 0,80 g d'{{(hydroxy-1 éthyl)-3 phényl]-3 uréido}-2 N-(quinolyl-8) acétamido}-2 N-méthyl N-phényl-acétamide fondant à 188°C.

Le N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-8) isocyanatoacétamido]-2 acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 1,6 g de chlorure d'isocyanatoacétyle dans 25 cm³ d'éther diéthylique anhydre maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute en maintenant la température au voisinage de 5°C, une solution de 2,9 g de N-méthyl N-phényl (quinolyl-8) amino-2 acétamide et de 0,8 g 15 de pyridine dans 200 cm³ d'éther diéthylique anhydre. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à une température voisine de 20°C puis le produit insoluble est séparé par filtration et lavé par 3 fois 10 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. 20 On obtient ainsi 2,3 g de N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-8) isocyanatoacétamido]-2 acétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le chlorure d'isocyanatoacétyle peut être préparé selon la méthode décrite par YOSHIO IWAKURA, KEIKICHI UNO, SANAM KANG, J. 25 Org. Chem., 30, 1158-1161 (1965).

Le N-méthyl N-phényl (quinolyl-8) amino-2 acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 2,4 g de N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-8) trifluoroacétamido]-2 acétamide dans 40 cm³ d'éthanol, on ajoute, à une température voisine de 30 20°C, 6,2 cm³ d'une solution aqueuse 2N d'hydroxyde de sodium. Le

mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 30 minutes puis l'éthanol est éliminé par évaporation sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. Le résidu est agité avec 50 cm³ d'eau et le produit insoluble est séparé par filtration puis recristallisé dans 5 l'éthanol. On obtient ainsi 1,6 g de N-méthyl N-phényl (quinolyl-8) amino-2 acétamide fondant à 169°C.

Le N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-8) trifluoroacétamido]-2 acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 1,2 g de trifluoroacétylamino-8 quinoléine dans 20 cm³ de 10 tétrahydrofurane anhydre maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute, à une température voisine de 10°C, 0,25 g d'une suspension huileuse (50% en poids) d'hydrure de sodium et agite la suspension obtenue pendant 30 minutes à une température voisine de 20°C. On ajoute alors une solution de 1,8 g de bromo-2 N-méthyl 15 N-phényl-acétamide dans 15 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et on chauffe à reflux pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à une température voisine de 20°C et versé dans un mélange de 25 cm³ d'eau et 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est séparée par décantation et réextraites par 2 fois 25 cm³ 20 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 20 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur 75 g de silice (0,063-0,2mm) contenues dans une colonne de 2,5 cm de diamètre 25 (éluant : dichlorométhane) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 1,7 g de N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-8) trifluoroacétamido]-2 acétamide sous forme d'une huile utilisée 30 telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le bromo-2 N-méthyl N-phényl-acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 10,7 g de N-méthylaniline dans 65 cm³ de dichlorométhane, on ajoute successivement, à une température voisine de -5°C, 11,1 g de triéthylamine et une 35 solution de 20,4 g de bromure de bromoacétyle dans 10 cm³ de

dichlorométhane. La suspension est agitée pendant 2 heures à une température voisine de 20°C puis additionnée de 25 cm³ d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation et réextraites par 2 fois 15 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, 5 lavées par 3 fois 25 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est additionnée de 100 cm³ d'éther diéthylique anhydre ; le produit insoluble est séparé par filtration et lavé par 3 fois 15 cm³ d'éther diéthylique. Les 10 filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 20,5 g de bromo-2 N-méthyl N-phényl-acétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

La trifluoroacétylamino-8 quinoléine peut être préparée de 15 la manière suivante : à une solution de 2,9 g d'amino-8 quinoléine dans 25 cm³ de pyridine, on ajoute à une température voisine de -20°C, 4,2 g d'anhydride trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à une température voisine de -20°C, puis pendant 1 heure à une température voisine de 0°C et versé dans 20 150 cm³ d'eau refroidie à une température voisine de 0°C. Le produit insoluble est séparé par filtration, lavé par 5 fois 10 cm³ d'eau et séché à l'air. On obtient ainsi 4,7 g de trifluoroacétylamino-8 quinoléine fondant à 84°C.

EXEMPLE 12

25 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 11, mais à partir de 0,37 g d'hydroxyméthyl-3 aniline et de 1,1 g de N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-5) isocyanatoacétamido]-2 acétamide, on obtient après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 0,80 g d'[(hydroxyméthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(quinolyl-5) acétamido)-2 N-méthyl N-phényl-acétamide fondant à 205°C.

Le N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-5) isocyanatoacétamido]-2 acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 11 pour la préparation du N-méthyl N-phényl

[N-(quinolyl-8) isocyanatoacétamido]-2 acétamide, mais à partir de 1,7 g de chlorure d'isocyanatoacétyle, de 3,5 g de N-méthyl N-phényl (quinolyl-5) amino-2 acétamide et de 0,96 g de pyridine. On obtient ainsi 2,3 g de N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-5) 5 isocyanatoacétamido]-2 acétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le N-méthyl N-phényl (quinolyl-5) amino-2 acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 6,2 g de N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-5) trifluoroacétamido]-2 acétamide dans 20 cm³ d'éthanol, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 16 cm³ d'une solution aqueuse 2N d'hydroxyde de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à une température voisine de 20°C puis l'éthanol est éliminé par évaporation sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. Le résidu est agité avec 75 cm³ 10 d'eau et le produit insoluble est séparé par filtration puis recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 3,6 g de N-méthyl N-phényl (quinolyl-5) amino-2 acétamide fondant à 165°C.

Le N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-5) trifluoroacétamido]-2 acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution 20 de 4 g de trifluoroacétylamino-5 quinaléine dans 60 cm³ de tétrahydrofurane anhydre maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute, à une température voisine de 0°C, 1,0 g d'une suspension huileuse (50% en poids) d'hydrure de sodium et agite la suspension obtenue pendant 30 minutes à une température voisine de 0°C. On 25 ajoute alors une solution de 5,7 g de bromo-2 N-méthyl N-phényl-acétamide dans 30 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et chauffe à reflux, sous agitation pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à une température voisine de 20°C et versé dans un mélange de 30 cm³ d'eau et de 200 cm³ d'acétate 30 d'éthyle. La phase aqueuse est séparée par décantation et réextrait par 2 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 5 fois 25 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile obtenue est purifiée par 35 chromatographie sur 125 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans

une colonne de 3 cm de diamètre (éluant : dichlorométhane) en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 6,2 g de N-méthyl 5 N-phényl [N-(quinolyl-5) trifluoroacétamido]-2 acétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

La trifluoroacétylamino-5 quinoléine peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 2,9 g d'amino-5 quinoléine dans 25 cm³ de pyridine anhydre, on ajoute à une température voisine de -20°C, 4,2 g d'anhydride trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à une température voisine de -20°C, puis pendant 1 heure à une température voisine de 0°C et versé dans 200 cm³ d'eau refroidie à une température voisine de 0°C. Le produit insoluble est séparé par filtration et séché à l'air. On obtient ainsi 4,7 g de trifluoroacétylamino-5 quinoléine fondant à 124°C.

EXEMPLE 13

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 11, mais à partir de 0,31 g d'hydroxyméthyl-3 aniline et de 20 1,0 g de N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-8) isocyanatoacétamido]-2 acétamide, on obtient après recristallisation dans l'acetonitrile, 0,47 g d'[(hydroxyméthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(quinolyl-8) acétamido)-2 N-méthyl N-phényl-acétamide fondant à 190°C.

EXEMPLE 14

25 Une solution de 1,5 g d'[(imidazolyl-1) carboxamido]-2 N-(isoquinolyl-4) acétamido)-2 acétate de tert-butyle et de 0,9 g d'alcool amino-3 benzyllique dans 25 cm³ de toluène est chauffée au reflux pendant 24 heures, puis le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 70°C. Le résidu est traité 30 par 150 cm³ d'acétate d'éthyle et la solution obtenue est lavée par 100 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée

puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 70°C. Le produit obtenu est chromatographié sur 30 g de silice (0,063-0,200mm) contenues dans une colonne de 1,8 cm de diamètre (éluant : dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes)) en 5 recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 54 à 60 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 60°C. On obtient, après recristallisation dans l'oxyde de diisopropyle, 0,17 g d'{{(hydroxyméthyl-3 phényl)-3 uréido}-2 N-(isoquinolyl-4) acétamido}-2 acétate de tert-butyle fondant à 153°C.

10 L'{{(imidazolyl-1) carboxamido}-2 N-(isoquinolyl-4) acétamido}-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : une solution de 2,7 g d'[amino-2 N-(isoquinolyl-4) acétamido]-2 acétate de tert-butyle et de 1,4 g de N,N'-diimidazole carbonyle dans 25 cm³ de tétrahydrofurane est agitée pendant 24 15 heures à une température voisine de 20°C. Le produit insoluble est séparé par filtration et lavé par 5 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On obtient ainsi 1,4 g d'{{(imidazolyl-1) carboxamido}-2 N-(isoquinolyl-4) acétamido}-2 acétate de tert-butyle fondant à 130°C.

20 L'[amino-2 N-(isoquinolyl-4) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 3,9 g de [phtalimido-2 N-(isoquinolyl-4) acétamido]-2 acétate de tert-butyle dans 100 cm³ de méthanol on ajoute à une température voisine de 20°C, 1,3 g d'hydrate d'hydrazine. Le 25 mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à une température de 20°C, puis on ajoute 30 cm³ d'eau. Le mélange est concentré sous pression réduite (2,7kPa) à 60°C, puis dilué par 100 cm³ d'eau et extrait par 2 fois 100 cm³ de dichlorométhane. Les phases sont réunies, lavées par 100 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de 30 magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 50°C. On obtient ainsi 2,7g d'[amino-2 N-(isoquinolyl-4) acétamido]-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

35 Le [phtalimido-2 N-(isoquinolyl-4) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une

suspension de 8 g de phtalimido-2 N-(isoquinolyl-4) acétamide dans 150 cm³ de tétrahydrofurane anhydre maintenue sous atmosphère d'azote, on ajoute à une température voisine de 20°C, 0,73 g d'une suspension huileuse (50% en poids) d'hydrure de sodium. La 5 suspension obtenue est agitée pendant 3 heures à cette température. On ajoute 4,7 g de bromacétate de tert-butyle et l'on poursuit l'agitation pendant 18 heures à une température voisine de 20°C. On ajoute alors 10 cm³ d'eau puis on verse le mélange réactionnel dans 400 cm³ d'eau. On extrait par 2 fois 250 cm³ d'acétate d'éthyle. 10 Les phases organiques sont réunies, lavées par 100 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 70°C. On obtient ainsi, après recristallisation dans l'oxyde de diisopropyle, 6,1 g de 15 [phtalimido-2 N-(isoquinolyl-4) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 183°C.

Le phtalimido-2 N-(isoquinolyl-4) acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une suspension de 7,0 g d'amino-4 isoquinoléine dans 80 cm³ de dichlorométhane on ajoute 4,85 g de triéthylamine puis une solution de 10,9 g de chlorure de 20 phtalimido-2 acétyle dans 70 cm³ de dichlorométhane. La suspension obtenue est agitée pendant 18 heures à une température voisine de 20°C puis versée dans 600 cm³ d'eau. Le solide formé est séparé par filtration, lavé par 3 fois 100 cm³ d'eau. On obtient ainsi 8 g de phtalimido-2 N-(isoquinolyl-4) acétamide fondant à 260°C.

25 EXEMPLE 15

En opérant comme à l'exemple 11 mais à partir de 2,9 g de N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-8) isocyanatoacétamido]-2 acétamide et de 1,0 g d'amino-3 benzoate d'éthyle, on obtient après recristallisation dans l'isopropanol, 1,05 g de {[N-(N-méthyl 30 N-phényl-carbamoylméthyl) N-(quinolyl-8) carbamoylméthyl]-3 uréido}-3 benzoate d'éthyle fondant à 173°C.

EXEMPLE 16

Une solution de 0,54 g de {[N-(N-méthyl N-phényl-carbamoylméthyl) N-(quinolyl-8) carbamoylméthyl]-3 uréido}-3 benzoate d'éthyle dans 10 cm³ d'une solution aqueuse 0,1 N d'hydroxyde de sodium, 10 cm³ de dioxane-1,4 et 10 cm³ de tétrahydrofurane est agitée à une température voisine de 20 °C pendant 46 heures. Le milieu réactionnel est concentré jusqu'à un volume de 10 cm³ sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est séparé par filtration et traité par 10 cm³ d'une solution aqueuse 0,1N d'hydroxyde de sodium puis 10 cm³ d'eau. Les phases aqueuses sont réunies, lavées par 2 fois 10 cm³ d'acétate d'éthyle, acidifiées par 2 cm³ d'une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique jusqu'à un pH voisin de 3 et extraites par 3 fois 20 cm³ de dichlorométhane. Les extraits organiques sont réunis et lavés par 25 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Le solide est filtré, lavé par 2 fois 5 cm³ de dichlorométhane, remis en suspension dans 30 cm³ d'eau, filtré et rincé par 3 fois 10 cm³ d'eau. On obtient ainsi 0,26 g d'acide {[N-(N-méthyl N-phényl-carbamoylméthyl) N-(quinolyl-8) carbamoylméthyl]-3 uréido}-3 benzoïque fondant à 180°C.

EXEMPLE 17

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 11 mais à partir de 2,0 g d'isocyanato-2 N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] acétamide et de 0,61 g d'alcool amino-3 benzylique, on obtient 0,13 g d'[(hydroxyméthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] acétamide fondant à 125°C.

L'isocyanato-2 N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 11 pour la préparation du N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-8) isocyanatoacétamido]-2 acétamide, mais à partir de 2,0 g de chlorure d'isocyanatoacétyle, de 5,3 g de

[(quinolyl-8) amino-2 acétyl]-1 tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine. On obtient ainsi 6,6 g d'isocyanato-2 N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] acétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

5 La [(quinolyl-8) amino-2 acétyl]-1 tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine peut être préparée d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 11 pour la préparation du N-méthyl N-phényl (quinolyl-8) amino-2 acétamide, mais à partir de 65 cm³ d'une solution aqueuse 2N d'hydroxyde de sodium et de 27 g de 10 N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] trifluoroacétamide. On obtient ainsi 17 g de [(quinolyl-8) amino-2 acétyl]-1 tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine fondant à 134°C.

15 Le N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] trifluoroacétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 21 g de trifluoroacétylamino-8 quinoléine dans 210 cm³ de N,N-diméthylformamide, on ajoute successivement 12 g de carbonate de potassium puis une solution de 22 g de bromacétyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine dans 80 cm³ de N,N-diméthylformamide. La suspension ainsi obtenue est agitée pendant 18 20 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est alors versé dans 11 d'eau et on extrait par 3 fois 500 cm³ d'oxyde de diéthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 50°C. On obtient ainsi, après 25 recristallisation dans l'oxyde de diisopropyle, 22,6 g de N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] trifluoroacétamide fondant à 132°C.

30 La bromacétyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine peut être préparée d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 11 pour la préparation du bromo-2 N-méthyl N-phényl-acétamide, mais à partir de 40 g de tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine et de 64 g de bromure de bromoacétyle. On obtient ainsi 67 g de bromoacétyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 18

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 11 mais à partir de 4,5 g d'isocyanato-2 N-(quinolyl-8) N-[tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] acétamide et 1,9 g d'amino-3 benzoate d'éthyle, on obtient 0,7 g de {(N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] carbamoylméthyl)-3 uréido)-3 benzoate d'éthyle fondant à 140°C.

EXEMPLE 19

Une solution de 2,7 g d'[amino-2 N-(quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle et de 1,5 g de N,N'-diimidazole carbonyle dans 30 cm³ de dichloro-1,2 éthane est agitée à une température voisine de 20 °C pendant 2 heures et 30 minutes. On ajoute ensuite 1,1 g d'alcool amino-3 benzylique et on chauffe le mélange à reflux pendant 8 heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à une température voisine de 20°C et dilué par 150 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 2 fois 80 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 60°C. Le résidu obtenu est chromatographié sur 90 g de silice (0,063-0,200mm) contenues dans une colonne de 2,2 cm de diamètre (éluant : dichlorométhane-méthanol (99,5-0,5 en volumes)) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 40 à 60 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 60°C. On obtient, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 0,65 g de {[N-tert-butoxycarbonylméthyl N-(quinolyl-8) carbamoylméthyl]-3 uréido)-3 benzoate d'éthyle fondant à 200°C.

EXEMPLE 20

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 19 mais à partir de 2,7 g d'[amino-2 N-(quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, de 1,5 g de N,N'-diimidazole

carbonyle et de 1,1 g d'alcool amino-3 benzylique, on obtient 0,85 g d'[(hydroxyméthyl-3 phényle)-3 uréido]-2 N-(quinolyl-8) acétamido)-2 acétate de tert-butyle fondant à 115°C.

EXEMPLE 21

5 En opérant comme à l'exemple 16, mais à partir de 1,0 g de {{N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] carbamoylméthyl}-3 uréido}-3 benzoate d'éthyle et de 18 cm³ d'une solution aqueuse 0,1 N d'hydroxyde de sodium, on obtient 0,81 g d'acide {{N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] carbamoylméthyl}-3 uréido}-3 benzoïque fondant à 164°C.

EXEMPLE 22

En opérant comme à l'exemple 11, mais à partir de 2,75 g d'isocyanato-2 N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] acétamide et de 0,93 g d'amino-3 benzaldoxime, on obtient 0,76 g d'[(hydroxyiminométhyl-3 phényle)-3 uréido]-2 N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1) carbamoylméthyl] acétamide-(E) fondant à 221°C.

L'amino-3 benzaldoxime peut être préparée selon la méthode décrite par S. Gabriel, Chem. Ber., 16, 1997 (1883).

20 EXEMPLE 23

En opérant comme à l'exemple 16, mais à partir de 0,4 g de {[N-tert-butoxycarbonylméthyl N-(quinolyl-8) carbamoylméthyl]-3 uréido}-3 benzoate de méthyle et de 5,8 cm³ d'une solution aqueuse 0,1N d'hydroxyde de sodium, on obtient 0,04 g d'acide {[N-tert-butoxycarbonylméthyl N-(quinolyl-8) carbamoylméthyl]-3 uréido}-3 benzoïque fondant à 180°C.

Le {[N-tert-butoxycarbonylméthyl N-(quinolyl-8) carbamoylméthyl]-3 uréido}-3 benzoate de méthyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 11 pour la préparation

de 1'{{[(hydroxy-1 éthyl)-3 phényl]-3 uréido}-2 N-(quinolyl-8) acétamido}-2 N-méthyl N-phényl-acétamide, mais à partir de 4,2 g de N-tert-butoxycarbonylméthyl isocyanato-2 N-(quinolyl-8) acétamide et de 1,9 g d'amino-3 benzoate de méthyle. On obtient ainsi 1,8 g 5 de [[N-tert-butoxycarbonylméthyl N-(quinolyl-8) carbamoylméthyl]-3 uréido]-3 benzoate de méthyle fondant 96°C.

Le N-tert-butoxycarbonylméthyl isocyanato-2 N-(quinolyl-8) acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 11 pour la préparation du N-méthyl N-phényl 10 [N-(quinolyl-8) isocyanatoacétamido]-2 acétamide, mais à partir de 3,2 g d'amino-2 (quinolyl-8) acétate de tert-butyle, de 1,5 g de chlorure d'isocyanatoacétyle et de 1,0 g de pyridine. On obtient ainsi 15 4,4 g de N-tert-butoxycarbonylméthyl isocyanato-2 N-(quinolyl-8) acétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

L'amino-2 (quinolyl-8) acétate de tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 11, pour la préparation du N-méthyl N-phényl (quinolyl-8) amino-2 acétamide, mais à partir de 18,7 g de [N-(quinolyl-8) trifluoroacétamido]-2 20 acétate de tert-butyle et de 53 cm³ d'une solution aqueuse 2N d'hydroxyde de sodium. On obtient ainsi 3,5 g d'amino-2 (quinolyl-8) acétate de tert-butyle fondant à 62°C.

Le [N-(quinolyl-8) trifluoroacétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une 25 solution de 15 g de trifluoroacétylamino-8 quinoléine dans 150 cm³ de diméthylformamide anhydre, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 8,6 g de carbonate de potassium puis une solution de 12 g de bromoacétate de tert-butyle dans 50 cm³ de diméthylformamide anhydre. Le mélange réactionnel est agité pendant 17 heures à une 30 température voisine de 20°C puis versé dans un litre d'eau. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 250 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite 35 (2,7kPa) à 40°C. Le solide obtenu est mis en suspension dans 30 cm³

d'oxyde de diisopropyle et le produit insoluble est séparé par filtration, lavé par 2 fois 30 cm³ de pentane puis séché sous pression réduite (50kPa) à 25°C. On obtient ainsi 18,7 g de [N-(quinolyl-8) trifluoroacétamido]-2 acétate de tert-butyle 5 fondant à 98°C.

EXEMPLE 24

A une solution de 1,07 g de méthyl-3 aniline dans 25 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 2,3 g d'isocyanato-2 10 N-[(diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] N-(quinolyl-8) acétamide. La solution obtenue est agitée pendant 2 heures à une température voisine de 20°C puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur 75 g de silice (0,063-0,2mm) contenus dans une 15 colonne de 2,5 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes)] en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient après recristallisation dans l'acetonitrile, 1,2 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-[(diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] 20 N-(quinolyl-8) acétamide fondant à 180°C.

L'isocyanato-2 N-[(diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] N-(quinolyl-8) acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 0,84 g de chlorure d'isocyanatoacétyle dans 25 cm³ d'éther diéthylique maintenue sous atmosphère d'argon, on 25 ajoute en maintenant la température au voisinage de 5°C, une solution de 1,8 g de [(diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] amino-8 quinoléine et de 0,48 g de pyridine dans 25 cm³ de dioxane anhydre. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C puis le produit insoluble est séparé 30 par filtration et lavé par 2 fois 5 cm³ de dioxane anhydre. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 2,35 g d'isocyanato-2

N-[(diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] N-(quinolyl-8) acétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

La [(diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] amino-8 quinoléine peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 3 g de N-[(diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] N-(quinolyl-8) trifluoroacétamide dans 50 cm³ d'éthanol, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 7,5 cm³ d'une solution aqueuse 2N d'hydroxyde de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 3 heures à une température voisine de 20°C puis l'éthanol est éliminé par évaporation sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. Le résidu est additionné d'un mélange de 50 cm³ d'eau et de 150 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est séparée par décantation puis réextrait par 2 fois 25 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases 15 organiques sont réunies, lavées par 3 fois 150 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 2,1 g de [(diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] amino-8 quinoléine sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses 20 ultérieures.

Le N-[(diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] N-(quinolyl-8) trifluoroacétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 2,4 g de trifluoroacétylamino-8 quinoléine dans 40 cm³ de tétrahydrofurane anhydre maintenue sous 25 atmosphère d'argon, on ajoute, à une température voisine de 10°C, 0,6 g d'une suspension huileuse (50% en poids) d'hydrure de sodium et agite la suspension obtenue pendant 30 minutes à une température voisine de 20°C. On ajoute alors une solution de 3,5 g de bromo-2 (diméthyl-3,3 pipéridino)-1 éthanone-1 dans 30 cm³ de 30 tétrahydrofurane anhydre et chauffe à reflux, sous agitation pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à une température voisine de 20°C et versé dans un mélange de 25 cm³ d'eau et de 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est 35 séparée par décantation et réextrait par 2 fois 25 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 20 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis

concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur 100 g de silice (0,063-0,200mm) contenues dans une colonne de 2,5 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes)] en 5 recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 3,0 g de N-[(diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] N-(quinolyl-8) trifluoroacétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses 10 ultérieures.

La bromo-2 (diméthyl-3,3 pipéridino)-1 éthanone-1 peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 11,3 g de diméthyl-3,3 pipéridine dans 65 cm³ de dichlorométhane, on ajoute successivement, à une température voisine de -5°C, 11,1 g de 15 triéthylamine et une solution de 20,4 g de bromure de bromoacétyle dans 10 cm³ de dichlorométhane. La suspension obtenue est agitée pendant 2 heures à une température voisine de 20°C puis additionnée de 25 cm³ d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation et réextrait par 2 fois 15 cm³ de dichlorométhane. Les phases 20 organiques sont réunies, lavées par 3 fois 25 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est additionnée de 100 cm³ d'éther diéthylique anhydre ; le produit insoluble est séparé par filtration et lavé par 3 fois 15 cm³ 25 d'éther diéthylique. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 6,5 g de bromo-2 (diméthyl-3,3 pipéridino)-1 éthanone-1 sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

La trifluoroacétylamino-8 quinoléine peut être préparée de 30 la manière suivante : à une solution de 2,9 g d'amino-8 quinoléine dans 25 cm³ de pyridine, on ajoute à une température voisine de -20°C, 4,2 g d'anhydride trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à une température voisine de -20°C, puis pendant 1 heure à une température voisine de 0°C et versé dans 35 150 cm³ d'eau refroidie à une température voisine de 0°C. Le

produit insoluble est séparé par filtration, lavé par 5 fois 10 cm³ d'eau et séché à l'air. On obtient ainsi 4,7 g de trifluoroacétylamino-8 quinoléine fondant à 84°C.

EXEMPLE 25

5 A une solution de 0,56 g de méthylthio-3 aniline dans 10 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 1,5 g de N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-8) isocyanatoacétamido]-2 acétamide. La solution obtenue est agitée pendant 16 heures à une température 10 voisine de 20°C puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi après recristallisation dans 1'acétonitrile, 0,65 g de N-méthyl [(méthylthio-3 phényl)-3 ureido]-2 N-(quinolyl-8) acétamido]-2 N-phényl-acétamide fondant à 174°C.

15 Le N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-8) isocyanatoacétamido]-2 acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 1,6 g de chlorure d'isocyanatoacétyle dans 25 cm³ d'éther diéthylique anhydre maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute en maintenant la température au voisinage de 5°C, une solution de 2,9 20 g de N-méthyl N-phényl (quinolyl-8) amino-2 acétamide et de 0,8 g de pyridine dans 200 cm³ d'éther diéthylique anhydre. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à une température voisine de 20°C puis le produit insoluble est séparé par filtration et lavé par 3 fois 10 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. Les filtrats sont 25 réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 2,3 g de N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-8) isocyanatoacétamido]-2 acétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

30 Le N-méthyl N-phényl (quinolyl-8) amino-2 acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 2,4 g de N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-8 trifluoroacétamido)-2 acétamide dans 40 cm³ d'éthanol, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 6,2 cm³ d'une solution aqueuse 2N d'hydroxyde de sodium. Le

mélange réactionnel est agité à reflux pendant 30 minutes puis l'éthanol est éliminé par évaporation sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. Le résidu est agité avec 50 cm³ d'eau et le produit est séparé par filtration puis recristallisé dans 5 l'éthanol. On obtient ainsi 1,6 g de N-méthyl N-phényl (quinolyl-8) amino-2 acétamide fondant à 169°C.

Le N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-8) trifluoroacétamido-2 acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 1,2 g trifluoroacétylamino-8 quinoléine dans 20 cm³ de tétrahydrofurane anhydre maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute à 10 une température voisine de 10°C, 0,25 g d'une suspension huileuse (50% en poids) d'hydrure de sodium et agite la suspension obtenue pendant 30 minutes à une température voisine de 20°C. On ajoute alors une solution de 1,8 g de bromo-2 N-méthyl N-phényl-acétamide 15 dans 15 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et chauffe à reflux, sous agitation pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à une température voisine de 20°C et versé dans un mélange de 25 cm³ d'eau et de 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est séparée par décantation et réextrait par 2 fois 25 cm³ d'acé- 20 tate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 20 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur 75 g de silice (0,063-0,2mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre (éluant : dichlorométhane) en recueillant des fractions de 10 cm³. 25 Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi, 1,7 g de N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-8) trifluoroacétamido]-2 acétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

30 Le bromo-2 N-méthyl N-phényl-acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 10,7 g de N-méthyl-aniline dans 65 cm³ de dichlorométhane, on ajoute successivement, à une température voisine de -5°C, 11,1 g de triéthylamine et une solution de 20,4 g de bromure de bromoacétyle dans 10 cm³ de

dichlorométhane. La suspension obtenue est agitée pendant 2 heures à une température voisine de 20°C puis additionnée de 25 cm³ d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation et réextraites par 2 fois 15 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, 5 lavées par 3 fois 25 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est additionnée de 100 cm³ d'éther diéthylique anhydre ; le produit insoluble est séparé par filtration et lavé par 3 fois 15 cm³ d'éther diéthylique. Les 10 filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 20,5 g de bromo-2 N-méthyl N-phényl-acétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 26

15 A une solution de 0,8 g d'[amino-2 N-(quinolyl-5) acétamido]-2 N-méthyl N-phényl-acétamide dans 70 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 0,34 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle. La solution obtenue est agitée pendant 3 heures à une température voisine de 20°C puis 20 concentrée à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur 60 g de silice (0,063-0,2mm) contenues dans une colonne de 2cm de diamètre (éluant : acétate d'éthyle) en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et 25 concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 0,67 g de N-méthyl [[[méthyl-3 phényl]-3 uréido]-2 N-(quinolyl-5) acétamido]-2 N-phényl acétamide fondant à 206°C.

30 L'[amino-2 N-(quinolyl-5) acétamido]-2 N-méthyl N-phényl acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 2,3 g de N-méthyl N-phényl [phthalimido-2 N-(quinolyl-5) acétamido]-2 acétamide dans 100 cm³ de méthanol, on ajoute 0,72 g d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel est agité pendant 3

heures à une température voisine de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 1,3 g d'[amino-2 N-(quinolyl-5) acétamido]-2 N-méthyl N-phényl-acétamide fondant à 157°C.

5 Le N-méthyl N-phényl [phtalimido-2 N-(quinolyl-5) acétamido]-2 acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 5 g de phtalimido-2 N-(quinolyl-5) acétamido dans 100 cm³ de tétrahydrofurane anhydre maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute, à une température voisine de 10°C, 0,72 g d'une 10 suspension huileuse (50% en poids) d'hydrure de sodium et agite la suspension obtenue pendant 1 heure à une température voisine de 20°C. On ajoute alors une solution de 5,1 g de bromo-2 N-méthyl N-phényl-acétamide dans 100 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et l'on poursuit l'agitation pendant 3 heures à une température 15 voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un mélange refroidi à une température voisine de 0°C, de 60 cm³ d'eau et de 200 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est séparée par décantation et réextraite par 2 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle. Les 20 phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 50 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 3,4 g de N-méthyl N-phényl [phtalimido-2 N-(quinolyl-5) acétamido]-2 acétamide fondant à 208°C.

25 Le phtalimido-2 N-(quinolyl-5) acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 4,3 g d'amino-5 quinoléine dans 60 cm³ de dichlorométhane maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 3,9 g de triéthylamine puis en maintenant la température au voisinage de 20°C, une solution de 8,1 g de chlorure 30 de phtalimido-2 acétyle dans 60 cm³ de dichlorométhane. La suspension obtenue est agitée pendant 1 heure à une température voisine de 20°C. Le solide formé est séparé par filtration, lavé par 3 fois 50 cm³ d'eau et séché à l'air. On obtient ainsi, 9,9 g de phtalimido-2 N-(quinolyl-5) acétamide.

EXEMPLE 27

5 A une solution de 1,8 g de N,N'-carbonyldiimidazole dans 25 cm³ de dichloro-1,2 éthane, on ajoute à une température voisine de 20°C, une solution de 3,2 g d'[amino-2 N-(quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle dans 30 cm³ de dichloro-1,2 éthane et agite la solution obtenue pendant 2 heures à une température voisine de 20°C. On ajoute alors une solution de 1,4 g de méthylthio-3 aniline dans 10 cm³ de dichloro-1,2 éthane et l'on poursuit l'agitation au reflux du solvant pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à une température voisine de 10°C puis additionné de 100 cm³ d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation puis réextrait par 2 fois 80 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 50 cm³ d'eau, puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse 0,5 N d'acide chlorhydrique et par 2 fois 80 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis 10 concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur 200 g de silice (0,063-0,2mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre [éluant : dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes)] en 15 recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient après recristallisation dans l'acetonitrile, 3,0 g de [[(méthylthio-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 165°C.

20

25 EXEMPLE 28

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 24, mais à partir de 4,4 g de méthyl-3 aniline et de 4 g d'isocyanato-2 N-[oxo-2 (pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] N-(quinolyl-8) acétamide, on obtient après recristallisation dans l'acetonitrile, 30 0,7 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-[oxo-2 (pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] N-(quinolyl-8) acétamide fondant à 227°C.

L'isocyanato-2 N-[oxo-2 (pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] N-(quinolyl-8) acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 24 pour la préparation du N-[diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] isocyanato-2 N-(quinolyl-8) acétamide, 5 mais à partir de 0,65 g de chlorure d'isocyanatoacétyle, de 1,1 g de [oxo-2 (pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] amino-8 quinoléine et de 0,34 g de pyridine. On obtient ainsi 1,4 g d'isocyanato-2 N-[oxo-2 (pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] N-(quinolyl-8) acétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

10 L'[(oxo-2 pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] amino-8 quinoléine peut être préparée d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 24 pour la préparation de la [(diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] amino-8 quinoléine, mais à partir de 1,9 g de N-[oxo-2 (pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] N-(quinolyl-8) trifluoroacétamide et de 15 5,8 cm³ d'une solution aqueuse 2N d'hydroxyde de sodium. On obtient ainsi, 1,1 g d'[oxo-2 (pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] amino-8 quinoléine fondant à 178°C.

20 Le N-[oxo-2 (pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] N-(quinolyl-8) trifluoroacétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 24 pour la préparation de la N-[diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] N-(quinolyl-8) trifluoroacétamide, mais à partir de 2,5 g de trifluoracétylamino-2 quinoléine, de 0,6 g d'une suspension huileuse (50% en poids) d'hydure de sodium et de 2,4 g de bromo-2 (pyrrolidinyl-1)-1 éthanone-1. On obtient ainsi 25 1,9 g de N-[oxo-2 (pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] N-(quinolyl-8) trifluoroacétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

30 La bromo-2 (pyrrolidinyl-1)-1 éthanone-1 peut être préparée d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 24 pour la préparation de la bromo-2 (diméthyl-3,3 pipéridino)-1 éthanone, mais à partir de 7,1 g de pyrrolidine, de 11,1 g de triéthylamine et de 20,4 g de bromure de bromoacétyle. On obtient ainsi 9,1 g de bromo-2 (pyrrolidinyl-1)-1 éthanone-1 sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 29

A une solution de 0,6 g d'[amino-2 N-(quinolyl-7) acétamido]-2 acétate de tert-butyle dans 15 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 0,4 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle. La solution obtenue est agitée pendant 3 heures à une température voisine de 20°C puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur 40 g de silice (0,063-0,2mm) contenue dans une colonne de 2 cm de diamètre (éluant : acétate d'éthyle) en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 0,37 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(quinolyl-7) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 165°C.

L'[amino-2 N-(quinolyl-7) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivant : à une solution de 1,3 g de [phtalimido-2 N-(quinolyl-7) acétamido]-2 acétate de tert-butyle dans 40 cm³ de méthanol, on ajoute 0,6 g d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est dissoute dans 50 cm³ d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation puis réextrait par 2 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 15 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,65 g d'[amino-2 N-(quinolyl-7) acétamido]-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le [phtalimido-2 N-(quinolyl-7) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 3,4 g de phtalimido-2 N-(quinolyl-7) acétamide dans 100 cm³ de tétrahydrofurane anhydre maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute, à une température voisine de 10°C, 0,53 g d'une

suspension huileuse (50% en poids) d'hydrure de sodium et agite la suspension obtenue pendant 2 heures à une température voisine de 20°C. On ajoute alors une solution de 2,1 g de bromoacétate de tert-butyle dans 10 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et l'on 5 poursuit l'agitation pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans 50 cm³ d'eau, le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C, et l'on rajoute un mélange de 100 cm³ d'acétate 10 d'éthyle et de 50 cm³ d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation puis réextrait par 2 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 80 cm³ d'eau, 15 séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 1,4 g de [phtalimido-2 N-(quinolyl-7) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 213°C.

Le phtalimido-2 N-(quinolyl-7) acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 3,0 g d'amino-7 quinoléine dans 80 cm³ de dichlorométhane maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 2,1 g de triéthylamine puis en maintenant la 20 température au voisinage de 20°C, une solution de 4,7 g de chlorure de phtalimido-2 acétyle dans 50 cm³ de dichlorométhane. La solution obtenue est agitée pendant 4 heures à une température voisine de 20°C, puis additionnée de 50 cm³ d'eau. Le solide formé est séparé par filtration, lavé par 2 fois 25 cm³ d'oxyde de diisopropyle puis 25 par 4 fois 50 cm³ d'eau et séché à l'air. On obtient ainsi 3,5 g de phtalimido-2 N-(quinolyl-7) acétamide fondant à 259°C.

L'amino-7 quinoléine peut être préparée selon la méthode décrite par F. LINSKER et R.L. EVANS., J. Amer. Chem. Soc., 68, 149-150 (1946).

30 EXEMPLE 30

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 29, mais à partir de 3,0 g d'[amino-2 N-(quinolyl-6) acétamido]-2 acétate de tert-butyle et de 1,06 g d'isocyanate de

méthyl-3 phényle, on obtient après recristallisation dans l'oxyde de diisopropyle, 0,9 g de [[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(quinolyl-6) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 105°C.

L'[amino-2 N-(quinolyl-6) acétamido]-2 acétate de 5 tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 29 pour la préparation de l'[amino-2 N-(quinolyl-7) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, mais à partir de 3,3 g de [phtalimido-2 N-(quinolyl-6) acétamido]-2 acétate de tert-butyle et de 1,2 g d'hydrate d'hydrazine. On obtient ainsi 3,0 10 g d'[amino-2 N-(quinolyl-6) acétamido]-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le [phtalimido-2 N-(quinolyl-6) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle 15 décrite à l'exemple 29 pour la préparation du [phtalimido-2 N-(quinolyl-7) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, mais à partir de 9,7 g de phtalimido-2 N-(quinolyl-6) acétamide, de 1,55 g d'une suspension huileuse (50% en poids) d'hydrure de sodium et de 6,05 g de bromoacétate de tert-butyle. On obtient ainsi, 3,4 g de 20 [phtalimido-2 N-(quinolyl-6 acétamido]-2 acétate de tert-butyle.

Le phtalimido-2 N-(quinolyl-6) acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 29 pour la préparation du phtalimido-2 N-(quinolyl-7) acétamide, mais à partir de 4,35 g d'amino-6 quinoléine, de 3,3 g de triéthylamine et de 25 7,2 g de chlorure de phtalimido-2 acétyle. On obtient ainsi 9,8 g de phtalimido-2 N-(quinolyl-6) acétamide.

EXEMPLE 31

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à 1'exemple 24, mais à partir de 0,64 g de méthyl-3 aniline et de 2,5 30 g d'isocyanato-2 N-[tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] N-(quinolyl-8) acétamide, on obtient après recristallisation dans l'acétonitrile, 1,6 g de [[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] N-(quinolyl-8)

acétamide fondant à 187°C.

L'isocyanato-2 N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] N-(quinolyl-8) acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 24 pour la préparation de 5 l'isocyanato-2 N-[(diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] N-(quinolyl-8) acétamide, mais à partir de 0,85 g de chlorure d'isocyanatoacétyle, de 1,9 g de [(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] amino-8 quinoléine et de 0,48 g de pyridine. On obtient ainsi 10 2,6 g d'isocyanato-2 N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] N-(quinolyl-8) acétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

La [(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] amino-8 quinoléine peut être préparée d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 24 pour la préparation de la [(diméthyl-3,3 15 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] amino-8 quinoléine, mais à partir de 2,8 g de N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] trifluoroacétamide et de 6,7 cm³ d'une solution aqueuse 2N d'hydroxyde de sodium. On obtient ainsi, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 2,0 g de [(tétrahydro-1,2,3,4 20 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] amino-8 quinoléine fondant à 128°C.

Le N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 éthyl] trifluoroacétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 24 pour la préparation du N-[(diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] N-(quinolyl-8) 25 trifluoroacétamide, mais à partir de 2,4 g de trifluoroacetylamo-8 quinoléine, de 0,6 g d'une suspension huileuse (50% en poids) d'hydrure de sodium et de 3,75 g de bromo-2 (tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-1 éthanone-1. On obtient ainsi 2,8 g de N-(quinolyl-8) N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-2 oxo-2 30 éthyl] trifluoroacétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

La bromo-2 (tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1) éthanone peut être préparée d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 24 pour la préparation de la bromo-2 (diméthyl-3,3 pipéridino)-1 35 éthanone-1, mais à partir de 13,3 g de tétrahydro-1,2,3,4

quinoléine, de 11,1 g de triéthylamine et de 20,4 g de bromure de bromoacétyle. On obtient ainsi 20,3 g de bromo-2 (tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1)-1 éthanone-1 sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

5 EXEMPLE 32

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 24, mais à partir de 0,43 g de méthyl-3 aniline et de 1,5 g d'isocyanato-2 N-(pipéridino-2 oxo-2 éthyl) N-(quinolyl-8) acétamide, on obtient après recristallisation dans l'acetonitrile, 10 0,8 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(pipéridino-2 oxo-2 éthyl) N-(quinolyl-8) acétamide fondant à 183°C.

L'isocyanato-2 N-(pipéridino-2 oxo-2 éthyl) N-(quinolyl-8) acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 24 pour la préparation de l'isocyanato-2 15 N-[(diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] N-(quinolyl-8) acétamide, mais à partir de 0,75 g de chlorure d'isocyanatoacétyle, de 1,4 g de (pipéridino-2 oxo-2 éthyl) amino-8 quinoléine et de 0,42 g de pyridine. On obtient ainsi 1,5 g d'isocyanato-2 20 N-(pipéridino-2 oxo-2 éthyl) N-(quinolyl-8) acétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

La (pipéridino-2 oxo-2 éthyl) amino-8 quinoléine peut être préparée d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 24 pour la préparation de la [(diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] amino-8 quinoléine, mais à partir de 2,55 g de N-[(pipéridino-2 25 oxo-2 éthyl)] N-(quinolyl-8) trifluoroacétamide et de 7,0 cm³ d'une solution aqueuse 2N d'hydroxyde de sodium. On obtient ainsi, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 1,5 g de (pipéridino-2 oxo-2 éthyl) amino-8 quinoléine fondant à 135°C.

Le N-[(pipéridino-2 oxo-2 éthyl)] N-(quinolyl-8) 30 trifluoroacétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 24 pour la préparation du N-[(diméthyl-3,3 pipéridino)-2 oxo-2 éthyl] N-(quinolyl-8) trifluoroacétamide, mais à partir de 2,4 g de trifluoroacetylamo-8 quinoléine, de 0,6 g

d'une suspension huileuse (50% en poids) d'hydrure de sodium et de 3,1 g de bromo-2 pipéridino-1 éthanone-1. On obtient ainsi 2,55 g de N-[(pipéridino-2 oxo-2 éthyl)] N-(quinolyl-8) trifluoroacétamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses 5 ultérieures.

La bromo-2 pipéridino-1 éthanone-1 peut être préparée d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 24 pour la préparation de la bromo-2 (diméthyl-3,3 pipéridino)-1 éthanone-1, mais à partir de 8,5 g de pipéridine, de 11,1 g de triéthylamine et de 20,4 g de 10 bromure de bromoacétyle. On obtient ainsi 7 g de bromo-2 pipéridino-1 éthanone-1 sous forme d'une huile.

EXEMPLE 33

On opère d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 2,25 g de [phtalimido-2 N-(isoquinolyl-4) 15 acétamido]-2 acétate de tert-butyle, de 0,75 g d'hydrate d'hydrazine et de 0,68 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle. Le produit brut obtenu est chromatographié sur 25 g de silice (0,063-0,2mm) contenus dans une colonne de 1,6 cm de diamètre (éluant : dichlorométhane) en recueillant des fractions de 10 cm³. 20 Les fractions 48 à 97 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 50°C. On obtient, après recristallisation dans l'éther de pétrole, 1,35 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(isoquinolyl-4) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 100°C.

25 Le [phtalimido-2 N-(isoquinolyl-4) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être obtenu d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation du [phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, mais à partir de 1,3 g de N-(isoquinolyl-4) phtalimido-2 acétamide, de 0,24 g d'une 30 suspension huileuse (50% en poids) d'hydrure de sodium et de 0,78 g de bromoacétate de tert-butyle. On obtient ainsi, 0,85 g de [phtalimido-2 N-(isoquinolyl-4) acétamido]-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une résine utilisée telle quelle dans les synthèses

ultérieures.

Le phtalimido-2 N-(isoquinolyl-4) acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour la préparation du phtalimido-2 N-(pyridyl-3) acétamide, mais à 5 partir de 1,45 g d'amino-4 isoquinoléine, de 1,0 g de triéthylamine et de 2,25 g de chlorure de phtalimido-2 acétyle. On obtient ainsi 1,6 g de phtalimido-2 N-(isoquinolyl-4) acétamide fondant au dessus de 260°C.

EXEMPLE 34

10 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 4,45 g d'[amino-2 N-(quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle et de 1,37 g d'isocyanate de méthoxy-3 phényle, on obtient 1,6 g de [(méthoxy-3 phényl)-3 15 uréido]-2 N-(quinolyl-8) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 149°C.

EXEMPLE 35

20 A une solution de 1,1 g de méthyl-3 aniline dans 100 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 3,5 g de N-benzyl N-(isocyanatoacétyl) glycinate de tert-butyle. La solution obtenue 25 est agitée pendant 3 heures à une température voisine de 20°C puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient après recristallisation du résidu dans l'acétate d'éthyle, 2,2 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-benzyl-acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 117°C.

30 Le N-benzyl N-(isocyanatoacétyl) glycinate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 1,2 g de chlorure d'isocyanatoacétyle dans 50 cm³ d'éther diéthylique anhydre maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute en maintenant la température au voisinage de 10°C, une solution de 2,21 g de benzylamino-2 acétate de tert-butyle et de 0,8 g de pyridine dans

25 cm³ d'éther diéthylique anhydre. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C puis le produit insoluble est séparé par filtration et lavé par 15 cm³ d'éther diéthylique anhydre. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 5 3,5 g de N-benzyl N-(isocyanatoacétyl) glycinate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le benzylamino-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de 10 la manière suivante : à une solution de 21,4 g de benzylamine dans 200 cm³ d'acetonitrile, on ajoute 19,5 g de bromocétate de tert-butyle. La solution obtenue est chauffée à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le produit insoluble est séparé par filtration et lavé par 3 fois 20 cm³ d'acetonitrile. Les filtrats 15 sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 44,7 g de benzylamino-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le chlorure d'isocyanatoacétyle peut être préparé selon la 20 méthode décrite par YOSHIO IWAKURA, KEIKICHI UNO et SANAM KANG, J. Org. Chem., 30, 1158 (1965).

EXEMPLE 36

A une solution de 6 g de [phthalimido-2 N-(phényl-1 éthyl) acétamido]-2 acétate de tert-butyle dans 100 cm³ de méthanol on ajoute, à une température voisine de 20°C, 2,17 g d'hydrate 25 d'hydrazine. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à une température voisine de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est dissoute dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle et la solution obtenue est additionnée de 30 50 cm³ d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation et réextrait par 2 fois 25 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 2 fois 15 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec

sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est dissous dans 30 cm³ de tétrahydrofurane et on ajoute à cette solution 1,89 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle. La solution obtenue est agitée pendant 1 heure à une température voisine de 20°C puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est purifié par chromatographie sur 150 g de silice (0,063-0,2 mm) contenues dans une colonne de 2 cm de diamètre [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (50-50 en volumes)] en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient après recristallisation dans l'oxyde de diisopropyle, 1,7 g de [[(méthyl-3 phényle)-3 uréido]-2 N-(phényl-1 éthyl) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 120°C.

Le [phtalimido-2 N-(phényl-1 éthyl) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 4,2 g de (phényl-1 éthyl)amino-2 acétate de tert-butyle dans 60 cm³ de dichloro-1,2 éthane, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 2,15 g de triéthylamine puis goutte à goutte, à une température de 20°C, une solution de 4 g de chlorure de phtalimido-2 acétyle dans 20 cm³ de dichloro-1,2 éthane. La solution obtenue est agitée pendant 3 heures à une température voisine de 20°C, puis additionnée de 50 cm³ d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation puis réextrait par 2 fois 50 cm³ de dichloro-1,2 éthane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 2 fois 10 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi, après recristallisation dans l'oxyde de diisopropyle, 6 g de [phtalimido-2 N-(phényl-1 éthyl) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 131°C.

Le (phényl-1 éthyl)amino-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 6,1 g de phényl-1 éthylamine dans 60 cm³ d'acétonitrile, on ajoute à une température voisine de 20°C, 2,1 g d'hydrogénocarbonate de sodium puis 4,9 g de bromoacétate de tert-butyle. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 48 heures puis

refroidi à une température voisine de 20°C. L'insoluble est séparé par filtration et lavé par 50 cm³ d'acétonitrile. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 5,5 g de (phényl-1 éthyl)amino-2 acétate de 5 tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 37

A une suspension de 2,6 g d'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique dans 230 cm³ de dichloro-1,2 éthane, maintenue 10 sous atmosphère d'argon, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 2 g d'isopropylamino-2 acétate de tert-butyle. Le mélange réactionnel est chauffé sous agitation jusqu'au reflux du solvant. On ajoute alors, goutte à goutte, en maintenant le reflux, 2,12 g 15 de chlorure de sulfinyle. L'addition terminée, on poursuit le chauffage à reflux pendant 10 minutes puis le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de 10°C et versé dans une solution de 15 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 300 cm³ d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation et réextraites par 2 fois 50 cm³ de dichloro-1,2 éthane. Les phases organiques sont 20 réunies, lavées par 3 fois 20 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est purifié par chromatographie sur 200 g de silice (0,063-0,2 mm) contenues dans une colonne de 3,5 cm de diamètre [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (50-50 en volumes)] 25 en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient après recristallisation dans l'acétate d'éthyle 0,8 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-isopropyl-acétamido]-2 acétate de tert-butyle 30 fondant à 143°C.

L'isopropylamino-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 4,4 g d'isopropylamine dans 60 cm³ d'acétonitrile, on ajoute 7,3 g de bromoacétate de

tert-butyle. La solution obtenue est agitée à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le produit insoluble est séparé par filtration et lavé par 30 cm³ d'acétonitrile. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C.

5 L'huile résiduelle est dissoute dans 150 cm³ de dichlorométhane et la solution est lavée par 4 fois 15 cm³ d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 4,1 g

10 d'isopropylamino-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

L'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 7,5 g de glycine et de 8,4 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 250 cm³ d'eau, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 13,3 g d'isocyanate de 15 méthyl-3 phényle. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à une température voisine de 20°C puis le produit insoluble est séparé par filtration et lavé par 2 fois 30 cm³ d'eau puis par 2 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont réunis, la phase aqueuse est séparée par décantation et acidifiée par une 20 solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5N jusqu'à un pH voisin de 1. Le solide formé est séparé par filtration, lavé par 2 fois 30 cm³ d'eau puis par 2 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle et séché à l'air. On obtient ainsi 16,3 g d'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique fondant à 225°C.

25 EXEMPLE 38

A une solution de 8 g d'[amino-2 N-(naphthyl-1) acétamido]-2 acétate de tert-butyle dans 100 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 0,6 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle. La solution obtenue est agitée pendant 4 heures à 30 une température voisine de 20°C puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur 400 g de silice (0,063-0,2 mm) contenue dans une colonne de 3 cm de diamètre [éluant : cyclohexane-acétate

d'éthyle (75-25 en volumes)] en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient après recristallisation dans l'acétonitrile, 3,4 g 5 de [[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(naphthyl-1) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 156°C.

L'amino-2 N-(naphthyl-1) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 8,9 g de [N-(naphthyl-1) phtalimido-2 acétamido]-2 acétate de tert-butyle 10 dans 100 cm³ de méthanol, on ajoute 3 g d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à une température voisine de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est agité avec 400 cm³ d'éther diéthylique et le produit insoluble est séparé par filtration. Le 15 filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 8 g d'[amino-2 N-(naphthyl-1) acétamido]-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le [N-(naphthyl-1) phtalimido-2 acétamido]-2 acétate de 20 tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 14,9 g de N-(naphthyl-1) phtalimido-2 acétamide dans 150 cm³ de tétrahydrofurane anhydre maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute, à une température voisine de 10°C, 2,4 g d'une suspension huileuse (50 % en poids) d'hydrure de sodium et agite la 25 suspension obtenue pendant 1 heure à une température voisine de 20°C. On ajoute alors une solution de 9,75 g de bromoacétate de tert-butyle dans 40 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et l'on poursuit l'agitation pendant 3 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un mélange 30 refroidi à une température voisine de 0°C, de 80 cm³ d'eau et de 800 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est séparée par décantation et réextrait par 2 fois 80 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 100 cm³ d'eau, 35 séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 20 g de

[N-(naphtyl-1) phtalimido-2 acétamido]-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le N-(naphtyl-1) phtalimido-2 acétamide peut être préparé 5 de la manière suivante : à une solution de 7,15 g de naphtylamine-1 dans 100 cm³ de dichlorométhane maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 5,56 g de triéthylamine puis en maintenant la température au voisinage de 20°C, une solution de 11,2 g de chlorure de phtalimido-2 acétyle dans 75 cm³ de dichlorométhane. La solution 10 obtenue est agitée pendant 3 heures à une température voisine de 20°C puis additionnée de 75 cm³ d'eau. Le solide formé est séparé par filtration, lavé par 3 fois 15 cm³ de dichlorométhane puis par 3 fois 30 cm³ d'eau et séché à l'air. La phase organique du filtrat est séparée par décantation, lavée par 2 fois 30 cm³ d'eau, séchée 15 sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le solide obtenu est réuni au précédent. On obtient ainsi 16 g de N-(naphtyl-1) phtalimido-2 acétamide.

Le chlorure de phtalimido-2 acétyle peut être préparé selon 20 la méthode décidée par W. GRASSMANN et Coll., Ber., 83, 244 (1950).

EXEMPLE 39

A une solution de 8,9 g de [phtalimido-2 N-(tert-butoxycarbonylméthyl) acétamido]-2 acétate de tert-butyle dans 100 cm³ de dichlorométhane, on ajoute, à une température voisine de 0°C, 2,8 g 25 de méthylhydrazine. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 heures à une température voisine de 20°C puis pendant 1 heure au reflux. Après refroidissement, on ajoute 100 cm³ d'eau, agite et sépare par décantation la phase aqueuse qui est réextraites par 2 fois 80 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, 30 lavées par 2 fois 15 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. L'huile ainsi obtenue est dissoute dans 60 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute à cette solution 2,7 g

d'isocyanate de méthyl-3 phényle puis agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à une température voisine de 20°C et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 9 g d'une huile jaune que l'on purifie par chromatographie sur 250 g de 5 silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 4 cm de diamètre [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (50-50 en volumes)] en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu obtenu est purifié par une 10 seconde chromatographie sur 75 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre [éluant : cyclohexane acétate d'éthyle (60-40 en volumes)] en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On 15 obtient après deux recristallisations successives dans un mélange d'oxyde de diisopropyle et d'acétate d'éthyle (90-10 en volumes), 2 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N,N-bis(tert-butoxycarbonylméthyl) acétamide fondant à 119°C.

Le [phtalimido-2 N-(tert-butoxycarbonylméthyl) acétamido]-2 20 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 7,9 g de glycinate de tert-butyle dans 40 cm³ d'acétonitrile maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 2,5 g d'hydrogénocarbonate de sodium, puis en maintenant la température aux environs de 20°C, une 25 solution de 5,85 g de bromoacétate de tert-butyle dans 80 cm³ d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C puis pendant 1 heure à une température de 40°C. Le produit est séparé par filtration et lavé par 15 cm³ d'acétonitrile. Les filtrats sont réunis et concentrés à 30 sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est agité avec 100 cm³ d'oxyde de diisopropyle, le produit insoluble est séparé par filtration et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est dissoute dans 120 cm³ de dichloro-1,2 éthane et à la solution ainsi obtenue 35 on ajoute 2,5 g d'hydrogénocarbonate de sodium, puis en maintenant

la température au voisinage de 20°C, une solution de 6,7 g de chlorure de phtalimido-2 acétyle dans 20 cm³ de dichloro-1,2 éthane. La suspension obtenue est agitée pendant 16 heures à une température voisine de 20°C, puis additionnée de 50 cm³ d'eau. La 5 phase aqueuse est séparée par décantation puis réextrait par 2 fois 100 cm³ de dichloro-1,2 éthane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 2 fois 10 cm³ d'eau, séchées par sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient, après recristallisation dans 10 l'acétate d'éthyle, 8,9 g de [phtalimido-2 N-(tert-butoxycarbonyl-méthyl) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 150°C.

EXEMPLE 40

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 38 mais à partir de 6,4 g d'[amino-2 15 N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl) acétamido]-2 acétate de tert-butyle et de 2,26 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle, on obtient après recristallisation dans l'oxyde de diisopropyle, 3,8 g de [[(méthyl-3 phényle)-3 uréido]-2 N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 146°C.

20 L'[amino-2 N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 38 pour la préparation de l'[amino-2 N-(naphtyl-1) acétamido]-2 acétate de tert-butyle, mais à partir de 7,9 g de [phtalimido-2 N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-5) acétamido]-25 -2 acétate de tert-butyle et de 2,7 g d'hydrate d'hydrazine. On obtient ainsi 6,5 g d'[amino-2 N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

30 Le [phtalimido-2 N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 38 pour la préparation du [N-(naphtyl-1) phtalimido-2 acétamido]-2 acétate de tert-butyle,

mais à partir de 10 g de phtalimido-2 N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-5) acétamide, de 1,6 g d'une suspension huileuse (50 % en poids) d'hydrure de sodium et de 6,05 g de bromoacétate de tert-butyle. On obtient ainsi, après recristallisation dans l'oxyde de 5 diisopropyle, 9 g de [phtalimido-2 N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-5) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 144°C.

Le phtalimido-2 N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-5) acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 38 pour la préparation du N-(naphtyl-1) phtalimido-2 acétamide, mais à partir de 5,9 g de tétrahydro-1,2,3,4 naphtylamine-5, de 4,4 g de triéthylamine et de 9,6 g de chlorure 10 de phtalimido-2 acétyle. On obtient ainsi 13 g de phtalimido-2 N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-5) acétamide.

EXEMPLE 41

15 A une solution de 5,5 g de (N-cyclopropyl phtalimido-2 acétamido)-2 acétate de tert-butyle dans 80 cm³ de méthanol on ajoute, à une température voisine de 20°C, 2,3 g d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à cette température. L'insoluble formé est éliminé par filtration et 20 lavé par 2 fois 20 cm³ d'éther diéthylique puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est additionnée d'un mélange de 40 cm³ d'eau et de 40 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est séparée par décantation puis réextrait par 2 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle. 25 Les phases organiques sont réunies, lavées par 2 fois 20 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 3,2 g d'(amino-2 N-cyclopropyl-acétamido)-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune qui est dissoute dans 50 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute à cette solution, 1,9 g 30 d'isocyanate de méthyl-3 phényle puis agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à une température voisine de 20°C et concentre à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient

ainsi après recristallisation du résidu dans l'acétate d'éthyle, 2,0 g de N-cyclopropyl [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétamido-2 acétate de tert-butyle fondant à 128°C.

Le (N-cyclopropyl phtalimido-2 acétamido)-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 4,1 g de cyclopropylamino-2 acétate de tert-butyle dans 50 cm³ de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 2,9 g de triéthylamine puis goutte à goutte, à une température voisine de 20°C, une solution de 5,4 g de chlorure de phtalimido-2 acétyle dans 50 cm³ de dichlorométhane. La solution obtenue est agitée pendant 1 heure à une température voisine de 20°C, puis additionnée de 50 cm³ d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation puis réextrait par 2 fois 25 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 2 fois 20 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 5,5 g de (N-cyclopropyl phtalimido-2 acétamido)-2 acétate de tert-butyle fondant à 167°C.

Le cyclopropylamino-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 2,9 g de cyclopropylamine dans 100 cm³ d'acetonitrile on ajoute, à une température voisine de 20°C, 2,1 g d'hydrogénocarbonate de sodium, puis une solution de 4,9 g de bromoacétate de tert-butyle dans 50 cm³ d'acetonitrile. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 heures puis refroidi à une température voisine de 20°C. Le produit insoluble est séparé par filtration et lavé par 50 cm³ d'acetonitrile et les filtrats réunis sont concentrés à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est additionnée d'un mélange de 50 cm³ d'eau et de 100 cm³ d'acétate d'éthyle puis la phase aqueuse est séparée par décantation et réextrait par 2 fois 25 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 2 fois 20 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 4,1 g de

cyclopropylamino-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 42

5 A une solution de 7,6 g d'[amino-2 N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) acétamido]-2 acétate de tert-butyle dans 15 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 3,1 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle. La solution obtenue est agitée pendant 16 heures à une température voisine de 20°C puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur 450 g de silice (0,063-0,2mm) contenus dans une colonne de 5 cm de diamètre (éluant : acétate d'éthyle) en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient 10 après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 3,7 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 144°C.

15

20 L'[amino-2 N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 9,5 g de [phtalimido-2 N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) acétamido]-2 acétate de tert-butyle dans 150 cm³ de méthanol, on ajoute 3,2 g d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à une température voisine de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. Le résidu est traité par 200 cm³ d'éther diéthylique puis le produit insoluble est séparé par filtration, lavé par 2 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle et les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 25 6,8 g d'[amino-2 N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) acétamido]-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

30

Le [phtalimido-2 N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) acétamido]-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la

manière suivante : à une solution de 7,2 g de (tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) amino-2 acétate de tert-butyle dans 60 cm³ de dichloro-1,2 éthane, maintenue sous atmosphère d'argon à une température voisine de 20°C on ajoute 3,4 g de triéthylamine puis, 5 une solution de 6,8 g de chlorure de phtalimido-2 acétyle dans 60 cm³ de dichloro-1,2 éthane. La solution obtenue est agitée pendant 16 heures à une température voisine de 20°C, puis additionnée de 150 cm³ d'eau. La phase aqueuse est séparée par décantation puis réextrait par 2 fois 50 cm³ de dichloro-1,2 éthane. Les phases 10 organiques sont réunies, lavées par 2 fois 10 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, 10,1 g de [phtalimido-2 N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) acétamido]-2 acétate de 15 tert-butyle fondant à 176°C.

Le (tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) amino-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 14,2 g de (tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) amine dans 100 cm³ d'acetonitrile on ajoute, à une température voisine de 20°C, 20 4,2 g d'hydrogénocarbonate de sodium, puis une solution de 9,8 g de bromoacétate de tert-butyle dans 50 cm³ d'acetonitrile. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 heures puis refroidi à une température voisine de 20°C. Le produit insoluble est séparé par filtration et lavé par 50 cm³ d'acetonitrile puis le filtrat 25 est concentré à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. Le résidu est purifié par chromatographie sur 700 g de silice (0,063-0,200mm) contenue dans une colonne de 5cm de diamètre [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (70-30 en volumes)] en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions ne contenant que 30 le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 7,3 g de (tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) amino-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 43

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 35, mais à partir de 0,54 g de méthyl-3 aniline et de 1,5 g de N-cyclohexyl N-(isocyanatoacétyl) glycinate de tert-butyle, on obtient après recristallisation dans l'oxyde de diisopropyle, 5 0,53 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(cyclohexyl) acétamido]-2 acétate de tert-butyle fondant à 73°C.

Le N-(isocyanatoacétyl) N-cyclohexyl glycinate de tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 35 pour la préparation du N-benzyl N-(isocyanatoacétyl) glycinate de tert-butyle, mais à partir de 10 1,2 g de chlorure d'isocyanatoacétyle, de 2,13 g de cyclohexylamino-2 acétate de tert-butyle et de 0,8 g de pyridine. On obtient ainsi 1,5 g de N-(isocyanatoacétyl) N-cyclohexyl 15 glycinate de tert-butyle fondant à 135°C.

Le cyclohexylamino-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 19,8 g de cyclohexylamine dans 100 cm³ d'acétonitrile, on ajoute 19,5 g de bromoacétate de tert-butyle. La solution obtenue est chauffée à 20 reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le produit insoluble est séparé par filtration et lavé par 3 fois 30 cm³ d'acétonitrile puis les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur 350 g de silice (0,063-0,200mm) 25 contenus dans une colonne de 3,5 cm de diamètre [éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (70-30 en volumes)] en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 11,8 g de cyclohexylamino-2 30 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 44

On opère d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple

11, mais à partir de 0,5 g de N-méthyl N-phényl [N-(quinolyl-8) isocyanatoacétamido]-2 acétamide et de 0,16 g de méthyl-3 aniline. On obtient, après recristallisation dans l'acetonitrile, 0,25 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(quinolyl-8) acétamido]-2 N-méthyl N-phényl-acétamide fondant à 206°C.

La présente invention concerne également les médicaments constitués par au moins un composé de formule (I) à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou 10 physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou 15 plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un 20 colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles 25 végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, 30 peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou des solutions non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propyléneglycol, un polyéthyléneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou 35 d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouil-

lants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent 5 également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans un milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le 10 produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions, des collyres, des collutoires, des gouttes nasales ou des aérosols.

15 En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal. Ces composés peuvent donc être utilisés dans le traitement et la prévention des 20 psychoses, des troubles anxieux, de la maladie de Parkinson, de la diskinésie tardive, du syndrome du colon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères, des désordres de la motilité intestinale, de certaines tumeurs de l'oesophage inférieur, du colon et de l'intestin, comme potentialisateur de l'activité 25 analgésique des médicaments analgésiques narcotiques et non narcotiques et comme régulateur de l'appétit.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,05 g et 1 g par jour par voie orale 30 pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 mg à 500 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

35 Les exemples suivants illustrent des compositions selon

l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

5	- {[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(isoquinolyl-4) acétamido}-2 acétate de tert-butyle	50 mg
	- lactose	104 mg
	- cellulose	40 mg
	- polyvidone	10 mg
10	- carboxyméthylamidon sodique	22 mg
	- talc	10 mg
	- stéarate de magnésium	2 mg
	- silice colloïdale	2 mg
	- mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde	
15	de titane (72-3,5-24,5)	q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg

EXEMPLE B

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

20	- {[(hydroxy-1 éthyl)-3 phényl]-3 uréido}-2 N-(quinolyl-8) acétamido}-2 acétate de tert-butyle	50 mg
	- cellulose	18 mg
	- lactose	55 mg
	- silice colloïdale	1 mg
25	- carboxyméthylamidon sodique	10 mg
	- talc	10 mg
	- stéarate de magnésium	1 mg

EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- [(hydroxyiminométhyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(quinolyl-8)
N-[(tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1) carbonylméthyl]
acétamide-(E) 10 mg
- acide benzoïque 80 mg
- 5 - alcool benzylique 0,06 cm³
- benzoate de sodium 80 mg
- éthanol à 95 % 0,4 cm³
- hydroxyde de sodium 24 mg
- propylène glycol 1,6 cm³
- 10 - eau q.s.p. 4 cm³

REVENDICATIONS

1. Composés de formule :



dans laquelle

5 - R_1 représente :

- un radical phényle ou phényle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, nitro et cyano,
- une chaîne $-CH(R_4)-CO-R_5$ dans laquelle R_4 représente un atome 10 d'hydrogène, un radical alkyle, alcoxycarbonyle ou phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio et nitro) et R_5 représente un radical alcoxy, cycloalkyloxy (éventuellement substitué par au moins un radical alkyle), cycloalkylalkyloxy, phénylalkyloxy, polyfluoroalkyloxy, cinnamylxy, un reste $-NR_6R_7$ dans lequel R_6 et R_7 identiques ou 15 différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio), indanyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou bien R_6 et R_7 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique 20 saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N) et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyle, dialkylcarbamoyle, phényle, ou en combinaison avec un atome de carbone de l'hétérocycle par un cycle spiromonocyclique à 4 ou à 5 25 chainons et contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes (O, S, N),

30 - R_2 représente un radical pyridyle, isoquinolyle, quinolyle,

quinoxalinyle (ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, phényle ou les atomes d'halogène), alkyle, phénylalkyle, naphtyle, tétrahydro-5,6,7,8 naphtyle, tétrahydro-1,2,3,4 naphtyle,

5 alkoxycarbonylalkyle ou cycloalkyle,
-R₃ représente un radical phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio), naphtyle, indolyle, quinolyle ou phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement

10 substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, benzoyle, phénylhydroxyméthyle, pipéridino, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alkoxyminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxylalkyle, sulfo, -alk-O-COO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H, -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX et -S-alk-COOX,

15 20 - X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- alk représente un radical alkyle ou alkylène,
- alk' représente un radical hydroxyalkylène ou hydroxyalkyle étant entendu que les radicaux alkyle, alkylène et alcoxy et les portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux et portions cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone et les radicaux acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone,
25 ainsi que leurs racémiques et énantiomères lorsqu'ils comportent au moins un centre asymétrique.

30 2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₆ et R₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi les cycles pipéridino (éventuellement substitué par au moins un radical alkyle, alkoxycarbonyle, phényle ou dialkylcarbamoyle), perhydroazépiny-1,

tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1, pyrrolidinyl-1, dihydro-3,4 2H-benzoxazine-1,4 yl-4, dihydro-3,4 2H-benzothiazine-1,4 yl-4, N-alkyl tétrahydro-1,2,3,4 quinoxaliny-1, perhydroquinolyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2, aza-8 5 spiro [4,5] décanyl-8, phényl-2 ou -3 pyrrolidinyl-1, aza-8 dioxa-1,4 spiro [4,5] décanyl-8, thiomorpholino éventuellement substitué par au moins un radical alkyle) ou indolinyl-1.

3. Composés de formule (I) selon les revendications 1 ou 2 pour lesquels R₁ représente une chaîne -CH(R₄)-CO-R₅ dans laquelle R₄ 10 représente un atome d'hydrogène et R₅ représente soit un radical alcoxy soit un reste -NR₆R₇ dans lequel R₆ représente un radical alkyle et R₇ représente un radical phényle ou bien R₆ et R₇ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1, R₂ représente un radical quinolyle 15 ou isoquinolyle et R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, carboxy, hydroxyiminoalkyle ou hydroxyalkyle.

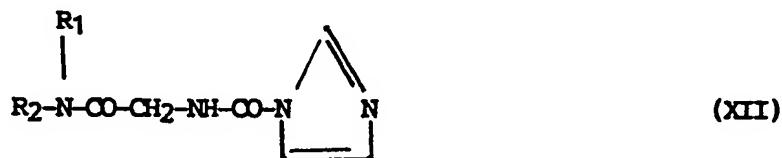
4. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la 20 revendication 1 pour lesquels R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, nitro, cyano, acyle, sulfamoyle, benzoyle, alcoxycarbonyle, -alk-O-alk, tétrazolyl-5, 25 tétrazolyl-5 alkyle et trifluorométhylsulfonamido caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un isocyanate de formule :

dans laquelle R₈ représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, benzoyle, alcoxycarbonyle -alk-O-alk, 5 tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle et trifluorométhylsulfonamido puis isole le produit.

5. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle éventuellement substitué caractérisé en ce 10 que l'on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans la revendication 1 sur un dérivé de formule :



15 dans laquelle R₁₀ représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, benzoyle, phénylhydroxyméthyle, pipéridino, 20 hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxylalkyle, sulfo, -alk-O-COOX, -alk-COOX, -alk-O-alk, alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, alk-SO₃H, -CH=CH-alk', 25 -C(=NOH)-COOX et -S-alk-COOX puis isole le produit.

6. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué caractérisé en

ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :

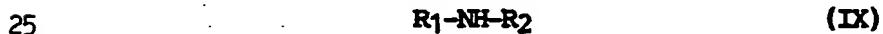


dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un dérivé de formule :



dans laquelle R_{10} représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, benzoyle, phénylhydroxyméthyle, pipéridino, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, alk-SO₃H, -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX et -S-alk-COOX puis isole le produit.

7. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_3 représente un radical phénylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, nitro, acyle, cyano, sulfamoyle, benzoyle, alcoxycarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido et -alk-O-alk, caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule :



dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la

revendication 1 sur un acide de formule :



dans laquelle R_3 a les mêmes significations que précédemment, puis isole le produit.

5 8. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_3 représente un radical phénylarnino dont le noyau phényle est substitué par au moins un radical carboxy, $-\text{alk-COOH}$, $-\text{O-alk-COOH}$, $-\text{alk'-COOH}$, $-\text{CH=CH-COOH}$, $-\text{CO-COOH}$,
10 $-\text{S-alk-COOX}$ ou $-\text{C}(\text{=NOH})\text{-COOH}$ caractérisé en ce que l'on hydrolyse un ester correspondant puis isole le produit.

15 9. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_3 représente un radical phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio), naphtyle, indolyle ou quinolyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un acide de formule :



dans laquelle R_3 a les mêmes significations que dans ci-dessus ou un dérivé réactif de cet acide, puis isole le produit.

10. Médicaments caractérisés en ce qu'ils contiennent comme

ingrédient actif au moins un composé de formule (I) selon la revendication 1.

11. Médicaments selon la revendication 10 pour le traitement ou la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau 5 du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 91/00175

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, Indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

IPC5 C07D 213/75, A61K 31/44, A61K 31/47, C07D 215/38
C07D 217/22, C07D 241/54, C07C 275/38

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ?

Classification System	Classification Symbols
IPC5	C07D 213/00, C07D 215/00, C07D 217/00, A61K 31/00, C07D 241/00, C07C 275/00

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*

Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	EP, A, 0230151 (BIOMEASURE INC.) 29 July 1987 ----	
A	EP, A, 0166355 (MERCK & CO. INC.) 2 January 1986 ----	
A	WO, A, 89/10355 (J.F. KERWIN et al.) 2 November 1989 ----	
A	EP, A, 0337774 (BIOMEASURE INC.) 18 October 1989 ----- -----	

* Special categories of cited documents: ¹⁰

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

17 May 1991 (17.05.91)

Date of Mailing of this International Search Report

04 July 1991 (04.07.91)

International Searching Authority

European Patent Office

Signature of Authorized Officer

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9100175

SA 45723

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 21/06/91. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
EP-A- 0230151	29-07-87	US-A-	4814463	21-03-89	
		JP-A-	62175461	01-08-87	
		US-A-	4902708	20-02-90	
EP-A- 0166355	02-01-86	JP-A-	61024551	03-02-86	
WO-A- 8910355	02-11-89	EP-A-	0336356	11-10-89	
EP-A- 0337774	18-10-89	US-A-	4902708	20-02-90	
		JP-A-	2028152	30-01-90	
		US-A-	5010089	23-04-91	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 91/00175

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) 7...

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB
 C 07 D 213/75, A 61 K 31/44, A 61 K 31/47, C 07 D 215/38
 CIB⁵ C 07 D 217/22, C 07 D 241/54, C 07 C 275/38

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée 8

Système de classification	Symboles de classification
CIB ⁵	C 07 D 213/00, C 07 D 215/00, C 07 D 217/00, A 61 K 31/00, C 07 D 241/00, C 07 C 275/00

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté 9

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS 10

Catégorie 11	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
A	EP, A, 0230151 (BIOMEASURE INC.) 29 juillet 1987	
A	-- EP, A, 0166355 (MERCK & CO. INC.) 2 janvier 1986	
A	-- WO, A, 89/10355 (J.F. KERWIN et al.) 2 novembre 1989	
A	-- EP, A, 0337774 (BIOMEASURE INC.) 18 octobre 1989	

* Catégories spéciales de documents cités: 11

- « A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- « E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- « L » document pouvant poser un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- « O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- « P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

« & » document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 mai 1991

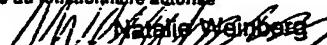
Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04.07.91

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé



ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR.9100175

SA 45723

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 21/06/91

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP-A- 0230151	29-07-87	US-A-	4814463	21-03-89
		JP-A-	62175461	01-08-87
		US-A-	4902708	20-02-90
EP-A- 0166355	02-01-86	JP-A-	61024551	03-02-86
WO-A- 8910355	02-11-89	EP-A-	0336356	11-10-89
EP-A- 0337774	18-10-89	US-A-	4902708	20-02-90
		JP-A-	2028152	30-01-90
		US-A-	5010089	23-04-91